THE CREATIVE DESTRUCTION OF MEDICINE

颠覆医疗：大数据时代的个人健康革命

40

年 YEARS OLD

6

种创造性力量 TECHNOLOGY

1. 移动手机
2. 个人计算机
3. 互联网
4. 基因测序
5. 社交网络
6. 云计算

在这个电子时代，我们意识到，

我们自身正在逐渐转变为信息的一种，成为意识的技术延伸。

MARSHALL MCLUHAN
马歇尔·麦克卢汉



The Creative Destruction of Medicine

颠覆医疗

大数据时代的个人健康革命

[美] 埃里克·托普（ERIC TOPOL） 著
张南 魏薇 何雨师 译

電子工業出版社
PUBLISHING HOUSE OF ELECTRONICS INDUSTRY
http://www.phei.com.cn

悉达多·穆克吉 SIDDHARTHA MUKHERJEE
《众病之王：癌症传》作者

想象一下，当你将智能电话技术与基因技术融合在一起将会怎样？数字革命与医学革命能够紧密结合吗？微生物传感器将怎样改变我们治疗癌症、心脏病等致命性疾病的方法？埃里克 · 托普将在他的这本非凡的书中为你一一道来。埃里克 · 托普是心脏病学家里的佼佼者，基因领域的先驱人物，医学界里的思想家。以上问题只是前菜，大餐还在书中。埃里克 · 托普为我们描绘了医学界的前沿之战，带我们见到了那前所未见之地。他叙事简单明了，语句轻松近人。这是一本非常迷人，且非常重要的书。

阿诺德 · 雷尔曼 ARNOLD S. RELMAN
《纽约书评》撰稿人

这是一本为对医学毫无了解的读者所写的书，数字技术正应用于医学当中，基因医学正飞速发展，人类基因测序将迎来新的革命，埃里克 · 托普的书将这些包含其中，这是一本惊人的杰作。

阿图·葛文德 ATUL GAWANDE
《清单革命》作者

埃里克 · 托普是一位非常优秀的医生。他毕业于顶尖的医学院校，鉴定了日后成为研究心脏病的基础的最初基因，领导了最重要的医学中心，并成为了无线医疗领域的先锋人物。与此同时，他还是医学界为数不多的几位真诚与大众进行沟通的顶尖科学家之一，一位了不起的传播者。他是最早质疑万络(Vioxx)安全性的医生学者，不同于大多数提出安全问题的人，他成功地让大众也真正关注了这些问题。我认识埃里克 · 托普医生很长时间了，也很钦佩他，我强烈推荐他的这本书。

布鲁克·拜尔斯 BROOK BYERS
凯鹏华英风险投资公司合伙人

这本书为我们看待未来的医学提供了一个完整的、清晰的视角，得益于数字、移动、基因，以及生命科学的突破，埃里克 · 托普医生为我们说明，iPhone、云计算、基因测序、无线传感器、现代临床实验、网络连接、高级诊断、靶向治疗与其他科学将使医疗更具个性化。医生、患者、科学家、企业家、保险公司、监管部门、数字工程师……每个渴望拥有健康的人都该阅读这本书，并且亲身参与到这场变革当中。

克莱顿·克里斯坦森 CLAYTON M. CHRISTENSEN
《创新者的窘境》作者

埃里克 · 托普让我大开眼界，让我看到一旦人们主动去改变他们的现状，医疗健康领域将发生怎样的巨变。《颠覆医疗》是一本非常了不起的书。

大卫·艾温·邓肯 DAVID EWING DUNCAN
《大西洋月刊》撰稿人

在《颠覆医疗》中，埃里克 · 托普提出了一个爆炸性的观点——当今的医学世界已经陈腐不堪、浪费严重，他的书中对于医疗健康的旧制度进行了毫不留情的讽刺，并提出了详实的数据与事例佐证他的观点

申波 SHEN BO
咕咚网 CEO

数字生活正影响着我们的生活、健康与未来。

上架建议：互联网文化

ISBN 978-7-121-21682-4

策划编辑：胡　南
责任编辑：李　影
文字编辑：王天一
书籍设计：玛丽设计事务所·vacwang

咕咚网 Codoon.com

定价：55.00元

颠覆医疗

大数据时代的个人健康革命

The Creative Destruction of Medicine

How the Digital Revolution Will Create Better Health Care

[英]埃里克·托普(Eric Topol) 著
张南 魏薇 何雨师 译

電子工業出版社
Publishing House of Electronics Industry
北京·BEIJING

版权贸易合同登记号 图字: 01-2013-6326

图书在版编目（CIP）数据

颠覆医疗：大数据时代的个人健康革命 /（美）托普（Topol,E.）著；张南，魏薇，何雨师 译. –北京：电子工业出版社，2014.1

书名原文：The creative destruction of medicine:how the digital revolution will create better health care

ISBN 978-7-121-21682-4

Ⅰ.①颠… Ⅱ.①托… ②张… ③魏… ④何… Ⅲ.①数字技术–影响–医学–通俗读物

Ⅳ.①R-39

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第244579号

书　　名：**颠覆医疗：大数据时代的个人健康革命**

作　　者：[美] 埃里克·托普 著　张南 魏薇 何雨师 译
策划编辑：胡　南
责任编辑：李　影
文字编辑：王天一
印　　刷：三河市鑫金马印装有限公司
装　　订：三河市鑫金马印装有限公司
出版发行：电子工业出版社
　　　　　北京市海淀区万寿路173信箱　　邮编100036
开　　本：720×1000　1/16　印张：21.25　字数：350千字
印　　次：2014年2月第2次印刷
定　　价：55.00元

谨以此书献给我的妻子苏珊，
感谢她对我不倦的支持、爱与耐心。

献给我的孩子们——莎拉和伊万，
感谢他们的诚实与爱心，
他们对我的塑造，
超越了我对他们的培养。

献给盖瑞和玛丽·怀斯特，
感谢他们对我思想毫不犹豫的支持，
以及他们对人类做出的慷慨承诺。

医生们开着自己不太熟悉的药，

诊治着自己不甚了解的病情，

评判着自己一无所知的人体。

——弗朗索瓦－马利·阿鲁埃·伏尔泰

（François-Marie Arouet Voltaire）于250年前说过的话

作者序

三十多年以前，我从医学院毕业的时候，没有手机，没有电脑，也肯定没有类似互联网的事物。没有任何数字化的东西——“digital”仅仅意味着直肠检查。

三十年后，医学仍然在抗拒着数字革命。从许多方面看来，医学还停留在原始的层面上，发展历程中错置了重点。但是，数字世界和医学的交汇是不可避免的，我们急需的涅槃变革已经在这个交汇的舞台上初见端倪。巨大的潜能正在酝酿，超常规的创新工具将会使得医疗健康和疾病预防策略获得精准和明确的特征——我们从未见识过的科技医学。

过去三十年间，我编写过30多本医学教材，它们全都是面向医学界小圈子的书籍。我从未想过自己会成为一本大众科普书籍的作者。这样的改变源自于我意识到数字技术与医学世界的交汇必须更进一步，而以消费者为主的参与——在他们变成患者之前的参与，将会是这个医学新纪元得以打开的关键。

反观自视，我清楚知道自己只是个“菜鸟”作者，能够参与到这份事业之中是众多偶然因素的合力所致。伴随长久以来对于遗传学的兴趣（这也是我的大学专业），我于2006年年末来到斯克里普斯，创建一所基因组学研究机构。而身居圣地亚哥这个无线技术的核心枢纽，这样的巧合又带来了许多无法预料的机会，最终促成了数字化的基因组学重要工具和无线技术的结合——在两个地理空间上邻近、研发合作关系紧密相连的科研机构之中结合，这是独一无二的数字化医学集群。

许多贡献者为此奠定基础，推动整个事业进入轨道，并打造出一片明朗的前景。我深深地感谢我的挚友，保罗·德斯丹医生（Dr. Paul Teirstein），他是普利贝斯心血管病研究所（Prebys Cardiovascular Institute）的负责人，而且是促成我进入斯克里普斯的关键人物。特别感谢斯克里普斯健康研究所的总裁兼首席执行官克里斯·文戈德（Chris Van Gorder），他相信我们的信念和憧憬有朝一日能在斯克里普斯化为现实，赋予我权力去推行数字化医疗项目，他的支持和信任是这项事业不可或缺的环节。斯克里普斯首席医学官布伦特·伊斯门医生（Dr. Brent Eastman），在实现这项事业的过程中表现出众，为创造出今日的局面竭尽心力。

斯克里普斯转化科学研究所的工作重点是人类基因组学的研究，加上与斯克里普斯研究所在研究工作上的深度交叉，使得我能够获得诸多同僚的帮助，我想要深切地表达我诚挚的感谢——尼古拉斯·朔尔克医生（Dr. Nicholas

Schor）、塞缪尔 · 勒维医生（Dr. Samuel Levy）、莎拉 · 默里医生（Dr. Sarah Murray），感谢他们帮助我编辑和修改本书的手稿，以及多年来亲密无间的合作从而将基因组学带到日常的医疗实践之中。我的行政助理卡特里娜 · 施雷伯（Katrina Schreiber）提供了大力支持，为我做了大量的组织和协调工作，使得本书得以完成；在异常忙碌的学术环境中，她是我不可多得的左膀右臂。我们的研究获得了国家卫生研究院的重点支持——临床与转化科学研究奖励计划（Clinical and Translational Science Award，CTSA），如果没有这样的重金资助，本书介绍到的许多项目都无法开展。我们的基因组学研究工作还因两家位于圣地亚哥的全球最大的基因组科技公司的存在而得以加速发展，他们分别是Life Technologies和Illumina。我尤其要感谢格瑞格 · 卢西尔（Greg Lucier），作为Life Technologies的首席执行官，他对我们的基因组学工作给予自始至终、毫不动摇的支持。

位于无线技术的一端，我深深受惠于加里 · 韦斯特和玛丽 · 韦斯特夫妇，他们不仅个人成就非凡，身为朋友推心置腹，而且还热心慈善，投入心力物力创设了第一所职能专司的无线技术与健康研究所，并对我的工作给予了极大的支持——任命我成为创新医疗事业的负责人，为我们变革未来医学的宏图雄心提供研究支援。就任于韦斯特无线技术与健康研究所（West Wireless Health Institute）的多位同僚，他们给予了我手稿修改建议和事业发展支持，我由衷致谢——约瑟夫 · 史密斯医生，首席医官；雪莱 · 瓦伦丁，执行副总裁；

我的助理艾琳·贝特曼（Erin Bateman）。最后，韦斯特夫妇为了改善健康医疗的未来所做出的庄严承诺，他们的参与和支持，居功至伟。

高通公司的团队，无线技术领域的全球顶尖精英，一路以来都特别支持我们的工作，自上而下的感谢名单为：高通公司主席兼首席执行官保罗·雅各布博士，高通创始人欧文·雅各布博士（Dr. Irwin Jacobs），公司总裁史蒂夫·奥尔特曼（Steve Altman），无线健康事业部副总裁唐·琼斯，以及他们的所有同僚。他们为斯克里普斯转化科学研究所的无线医疗项目提供人员培训支持，并带领我进入数字健康领域，使我见识到各种各样的全球创新技术。尽管我多年以前已经涉足一种先驱式的无线心律装置（CardioNet）的研发，但还是高通的团队切实地搅动起我的兴奋与期待，使我关注到了无线医疗的变革性影响。

所有这些精英人士帮助我建立起我的知识基础，并向我展现一幅关于数字化医疗发展机遇的全景式视野。然而实际的书籍写作和出版过程仍然是一个巨大的挑战——我职业生涯中极为艰巨的一个工作任务。最大功劳归于Basic Books出版社的执行主编托马斯·凯莱赫（Thomas Kelleher），他为本书注入了无可匹敌的编辑技巧和思想结晶。他灵巧熟练地组织信息要点，使得本书神采焕然。我特别感谢卡廷卡·马特逊（Katinka Matson），Brockman股份有限公司的总裁，他是我的出版代理人，带领我了解出版流程，给予我建议和帮助，严格提出修改要求，对于稿件一改再改，连同托马斯、凯·玛利

亚（Kay Mariea）和贝丝·赖特（Beth Wright）一并付出至关重要的努力，完成了编辑的工作。我的作家朋友——《连线》杂志的执行主编托马斯·高茨，以及《大连接》（*Connected*）的作者詹姆斯·富勒（James Fowler）——他们是把我推荐给卡廷卡·马特逊和Brockman公司的关键人物。还有几位帮助过我，一路上鞭策和激励我的作家朋友，马尔科姆·格拉德威尔、阿图·葛文德、迈克尔·斯派克特（Michael Specter）以及迪安·奥尼什（Dean Ornish），在此一并致谢。

我还需要在此陈述所有我所了解到的利益冲突。我任职于两家无线医疗仪器公司的董事会，他们分别是DexCom，一家为糖尿病患者制造传感器的公司，以及Sotera，一家生命体征传感器制造商。我还是Zeo公司的顾问，这是一家脑波传感器的制造商，公司宗旨是促进使用者获得更好的睡眠质量。在这些公司中的工作经验，大大丰富了我对于无线医疗科技领域所面临挑战的理解，并认识到其尚未被发掘的潜能。在本书中，我没有特别地推介这些公司或其产品，而且我也尽可能客观地描述这些公司的运作和贡献。但毫无疑问，读者有权知悉我与这些公司的往来关系。

花费数年时间，完成本书的过程中，有很多独处和隔离的时刻，我利用这些时间、空间进行研究与思考，所耗费的时间并不比写作本身要少。我的家人——我的妻子苏珊，以及我们的已经成年的子女，莎拉和伊万——对我极具耐心，在整个过程中给予我巨大的支持。我非常感激他们，也非常感激

这里提到的每一位帮助我的人，感激大家将我的努力化为现实。

最后，我衷心感谢阅读本书的每一位读者，感谢你们积极投身于医学世界的创造性破坏进程，正如我们今日所知道的那样，推进人类数字化参数表征技术的发展。我的行事准则是：想得更远，做得更远！

推荐序

颠覆医疗
大数据时代的个人健康革命

我最早接触到本书的作者——埃里克·托普（Eric J. Topol），是在2009年10月，当时他在美国加州圣地亚哥的TEDMED（TED医疗专场）上进行演讲，题目是“无线医疗的未来”（The Wireless Future of Medicine）。他这个演讲视频，鼓励了无数期待进入“移动医疗”创业领域的年轻人；而在中国，直到2011年，这个领域才获得风险投资者的关注。

作者本身的经历，是这本书的重要背景。埃里克·托普在克利夫兰医学中心做了十四年的心血管科主任，同时也是一个优秀的基因科学家和研究者。后由于他对于美国默克制药集团的万络（Vioxx）这款药的副作用提出质疑，让该款年销售额过25亿美元，2000多万人使用过的药从全球下架，为

此作者家中收到过死亡威胁电话，而克利夫兰也在2005年12月取消了他一手创立的医学院教务长头衔，夺去了他在该机构担任了五年之久的首席学术官一职（本书中有详细描述）。于是埃里克·托普于2006年投身进入基因测序及个性化用药的加州斯克里普斯科学研究院；三年后的2009年，他协助盖瑞和玛丽·怀斯特夫妇，创立了西部移动医疗研究院（West Wireless Health Institute）。再两年后，他的这本书出版！纵观他的职业生涯，埃里克·托普是一位具备科学素养、敢于挑战现有体制、勇于拥抱现代科技的创新推动者。当我读到这本书时，与他深深地共鸣。

“医疗”与其他任何行业的一个重要区别在于，它研究的对象是“人”本身！作为一名传统医学院校的学生，他们首先需要经历解剖学、生理学、病理学、药理学等基础学科的培养，然后要经过好几年的临床实践，成为真正医生后，一生都要接受继续医学教育。随着近几十年，人类在分子、基因、蛋白质等各组学上基础研究的突破，通过系统生物学、转化医学的衔接，从“微观”到“宏观”的贯通正在影响整个医学范式！医学知识也呈现爆炸式的增长。1998年底前，一名全科医生收到的各种指南合计重达22公斤。如今，一个内科医生如果想跟踪更新知识，每天需要读19篇文章。以前，一个医学大师，可以掌握80%以上的医学知识，医生具有绝对权威；如今，当医学知识分散在不同专家头脑中，尤其一些生物学数据库（如基因组库）已经放在云

端遵循开放原则供全球调阅。因此，作为现代病人，他面对的是一个网络化的信息库和知识库，而不仅仅面对单个医生。

另一方面，现代医学越来越依赖于具体数据的采集和判断。随着传感技术、纳米技术等科技的发展，对“人”的信息感知，已经打破了空间（从宏观影像到分子基因，从医院到家庭到随身）和时间（从离散监测到连续监测）的限制！医学诊断正在演化为全人全程的信息跟踪、预测预防和个性化治疗。病人的“参与性”和“选择权”的重要性，会愈加显现！

第三，互联网运动的本质是“开放”和“分享”，基础是“信息”的标准化传递。如今，各个行业都因为互联网，获得了“颠覆性”的发展。而医疗领域的改变是最慢也是最艰难的。这里有体制、固有观念、医学知识的复杂性等多种因素的作用。但我个人一直坚信，随着医疗信息技术（HIT）不断演进，以及网络医疗服务行业的不断创新，开放、开源与分享的精神，终将推动医疗往深层次变革，其最终的价值在于让个人获得更大的主动权。

我曾在2012年的“一席”上，讲过一个主题，叫“聪明的病人”。源自2005年英国牛津大学卫生科学院创院院长，询证医学创始人，Muir Gray爵士写的《The Resourceful Patient》。后被香港大学的唐金陵教授引入中国。“Resourceful”这个单词，你也可以翻译成“拥有资源”或“会利用资源”的意思。其核心理念也是：21世纪开始，医生在医学活动中的绝对权威和家长

式的地位正在动摇，而病人，可以充分利用信息、网络及各类工具，来更多地参与自我医疗管理和健康管理的决策。未来的医生不是扮演知识仓库的角色，而是成为知识管理者，应更多地与病人沟通并提供关怀，为病人提供决策支持，或帮病人进行决策，成为聪明病人的伙伴。

七年后埃里克·托普的这本《颠覆医疗》，很好地诠释了Muir Gray爵士所阐述的"聪明的病人"所面对的行业及其背后的技术背景。包括：医疗体系结构、医药关系、药品从审批到临床的过程、现代医疗传感器技术、基因检测的来龙去脉以及与治疗用药的关系、个人健康档案PHR与医疗信息技术HIT等多个视角。最终，如作者所说，疾病的分类都将被改写，互联网时代的"个性化"也将在医疗领域变成现实。

《颠覆医疗》是一本很好的"综述"类著作，具有很广的跨度。包括来自一线新科技媒体的报道，来自产业界的最新产品和商业模式，以及一些优秀著作的观点，从中可窥见作者的信息来源和思考轨迹。例如：作者一定是《连线》杂志的忠实读者，而写作《失控》的凯文·凯利——KK，恰是该杂志的主编，其推动的"量化自我"运动（"Quantified self"）目前在全球已有500多Group，组织成员定期聚会，分享对自己身体的各种测量所发现的规律。其理念与埃里克·托普异曲同工。同样，《清单革命》（The Checklist Manifesto）的作者阿图·葛文德也是埃里克·托普喜欢的一位医生。

我本人虽然学的是IT专业，但受我父母是医生的影响，2007年开始一直

致力于HIT的产业推动和个性化医疗健康服务的事业。经常深夜自问：“我是谁”？为什么我有这样的生物节律，为什么生老病死？也许颠覆医疗的背后，就是在探寻我们自身生命的秘密！

感谢东西文库的努力，感谢作者埃里克·托普，让该书得以在中国面世，期待有更多的读者，与我有一样的共鸣！

郑杰
浙江加州国际纳米技术研究院 个性化医疗中心 副主任
浙江数字医疗卫生技术研究院 全科健康管理研究中心 副主任
杭州全科健康管理咨询有限公司 Founder
微信订阅号：（zhengjieing） 微博名：“正结”

简介

20世纪中期，著名奥地利经济学家约瑟夫·熊彼特（Joseph Schumpeter）提出了“创造性破坏”的理论，以此表示伴随根本性创新而发生的转型。近些年来，我们的世界已经“熊彼特化”了。数字化设备大规模高强度地渗透我们的日常生活，我们也因此根本性、一次性地改变了彼此之间，以及整个社交网络的沟通方式。我们可以在任何时间轻松地诉诸我们的假体大脑——搜索引擎，以寻找信息或弥补大脑短时间的失忆。无论我们走到哪里，都会用手机拍摄照片和视频，而手机这部宝贵的物件，一直都与我们形影不离。我们还能想起以前洗照片的日子吗？我们不再去购买整盘的音乐专辑，而是在任何时间、任何地点，去选择我们喜欢的歌曲进行下载。我们不用再体会跑去实体店租借影片，却发现光盘已被别人借走时的失落；完全可以在家下载影片，在电视、电脑屏幕、平板电脑或手机上欣赏。如果我们不希望每天都有报纸送到家门口，之后积攒一大摞报纸送去卖废品，不希望手指染上油

墨，我们完全可以上网点击自己感兴趣的话题来浏览。甚至，连点击都变得有些过时了，我们可以直接用手指静静地触摸平板电脑或手机屏幕。网络允许我们在不购买的情况下试读几乎所有的印刷书籍；一旦决定购买，一瞬间就能将整本图书下载下来。我们拥有一个数字化的虚拟身份，还有一个真实身份。这样的双重身份，令我们的生活在数字化创新的影响下发生了根本性的变革。根本性变革。富有创造力的毁灭。

有人会认为，前数字时代更美好，更简单。我们不会在任何时间、任何地点，包括开车时都随时连线，被动分心。我们彼此之间为对方用纸笔写信，虽然交流的频率无法与现在相比，但交流的方式和内容都更加深入有效。我们彼此用电话进行语言沟通，而不像现在这样依靠短信和即时消息。我们拥有更多的私密性，别人无法随便点击几下，就能找到关于我们生活的数字化存档。我们用地图指路，而不用全球卫星定位系统。但那些日子早已成为过去，我们的世界发生了不可逆转的变化。与数字化信息有关的超凡创新累积在一起的效应，已经彻底将我们的世界颠倒了过来。我们已经无路可回了。

但是，我们最宝贵的财富——健康，却至今未受到多大的影响，似乎是从数字化革命的大潮之中被孤立和分隔了出来。怎么会出现这样的情况？医学是一门极端保守的学问，即使用僵化来形容也不为过。医生对改变心存抵触情绪，而生命科学产业（那些进行药品、医疗设备或诊断测试开发和商业化的公司）以及政府监管机构都处于一种近乎瘫痪的状态，无法从问题重重

的产品开发和商业批准模式中挣脱出来。我们需要越狱。我们的生活，由于医疗保健那残酷的呈指数级上涨的成本，而处于经济危机的状态之中。但我们却并没有接纳或利用数字时代的进步来为医疗服务。这种现象即将发生变化。医学，就要经历有史以来最大规模的颠覆。

本书的主题是医学的创造性破坏，介绍了医学将如何在未来几年中不可避免地被“熊彼特化”，为什么让消费者充分参与进来是十分必要的。在这场革命中，如果没有消费者的积极参与，其进展必将放缓。其他所有相关群体，包括医生、生命科学产业、政府和健康保险公司，都无法成为这场变革的催化剂。与此同时，医学的民主化大发展正在起步。我们需要消费者来推动这一理念从梦想变为现实。

这场创造性破坏之所以准备就绪，是因为——史上头一次，我们拥有了数字化人体的能力。我们已经了解，可以将照片、书籍、报纸和杂志等信息进行数字化处理。如今似乎万事万物都可以生成数字化版本，广泛传播。几秒钟之内，人们就能下载一部长达两小时的电影。但这种数字化，与数字化人体的概念有着巨大差别。

数字化人体，是确定个体基因组中的所有字母（生命代码）。全基因组测序中，存在60亿个字母。数字化人体，是拥有远程持续监控每次心跳、每时每刻的血压读数、呼吸频率与深度、体温、血氧浓度、血糖、脑电波、活动、心情等所有生命与生活指证的能力。数字化人体，是对身体任何部位进行成

像处理，进行三维重建，并最终实现打印器官的能力。或是利用小型手持高分辨率成像设备，在任何地方——比如在摩托车事故现场或拨打紧急求救电话的某人家中快速获取关键信息。数字化人体，是将从无线生物传感器、基因组测序或成像设备中收集的个体信息，与传统医学数据相结合，并不断更新的过程。现在，我们已经拥有了对人体进行高分辨率、高精细度数字化处理的技术，很多人都觉得，我们所拥有的技术是在未来几十年中都无法实现、也不敢想象的。

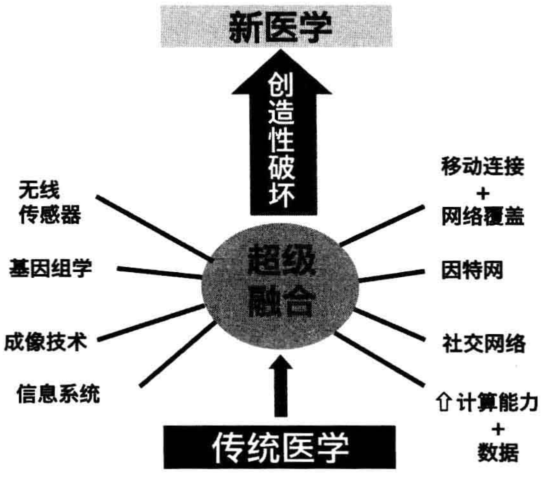


图1：从现今的医学模式（古老，上层握有权力、下层一无所知），向拥有数字化人体能力的全新个人化医学转变。

这是关于一场前所未有的超级大融合的故事。如果数字世界的技术没有成熟，就不可能实现。这些技术包括智能手机、宽带、无处不在的网络连接以及社交网络的普及。除此之外，数字化风暴还包括通过云服务器集群实现的无限大的计算能力，超强的生物传感器、基因组测序、成像能力，以及强大的健康信息系统。

以手机为例。手机是电信融合的枢纽，也是多种设备集成于一体的工具，包括照相机、摄像机、GPS、计算器、手表、闹钟、音乐播放器、录音机、相册和图书馆。手机就如同一个多能干细胞。装上应用之后，手机就拥有了从手电到放大镜等多种多样的功能。再将手机与无线网络相连，这部精巧的设备就成为了一个网络浏览器、文字处理器、视频播放器、翻译机、字典、百科全书，也是接入全世界知识宝库的大门。另外，手机还可以发送短信、电子邮件、打电话。现在，让我们联想一下，将这部设备装配上医学能力会怎样——可以实时显示个体所有的生命体征，进行实验室分析，对个体基因组进行测序，甚至获取个体心脏、腹部或尚未出世的胎儿的超声图像。这需要进行技术融合，将彼此不同的各类功能合并为一体，将最基本的通信形式和最复杂的医学技术囊括在一部设备之中。

上述设备，是打好数字化人体基础的工具。在医学新时代中，每个人都能充分地在个体层面进行定义，而不是像现在这样，在群体层面进行医疗诊断。群体医学会对乳腺癌、前列腺癌等疾病进行大规模筛查，同一种诊断会

开出同样的药物和剂量，而不会针对个体患者的特殊情况进行处理。我们每个人都是独特的个体，但直到现在，都没有办法去建立生物或生理特征的个体性，没有办法去确定诸如一天24小时的血压持续监测指标，在个体睡眠、工作，或情绪波动时进行监测。这代表着数字革命的下一个前沿，将迎来对我们最为重要、也是至今与数字革命相隔离的领域——医疗健康。

医疗保健的数字化趋势，已经势不可挡。最近，一个5岁男孩通过基因组测序挽回了生命。这一案例也带来了第一份包括基因组测序在内的健康保险。但这并不仅仅是为了找到个体疾病的基因根源。现在，我们能够对胎儿进行全基因组测序，从而确定婴儿出生后应该着重监控哪些疾病。在生命的另一端，我们可以用DNA测序来替代传统的尸检，从而确定死亡的原因。我们可以将个体的一生，从分子层面进行解剖、解码，确定个体特征。

这不过是照亮人类黑匣子的开始。我们认识到，我们不过是一部部会行走的事件记录器。用生物传感器去捕捉数据，用算法去处理数据，就能实现跟踪任何生命指标的能力。如今，这些传感器已经像创可贴或手表那样可佩戴。但不久之后，这些设备就能以纳米传感器的形式，嵌入我们的血液循环系统。纳米传感器只有沙粒一般大，能够对血液进行持续监测，找到最初的癌症指征、即将发生的心脏衰竭，或是可能发作的自体免疫疾病。没错，听到这里，一定有人会觉得这是科幻小说中的半机械人，是人造人与生物人的融合。我们已经有能力为失聪的人进行人工耳蜗移植，也能够进行气管移植，

正在努力创造出能够通过无线身体网络与手机对话的嵌入式传感器。随之而来的，是我们所熟悉的汽车之中的“检查发动机”指示。虽然汽车早已实现这一功能，但我们的身体健康却无法享受如此的先知先觉。这将是医学史上头一次实现真正、真实的预防。

虽然听起来有些未来主义，但放在信息时代的大环境中，你会立刻感觉无比真实。我们生活在一个充满着海量数据的世界中，从人类文明的第一道曙光，一直到2003年，人类积累了高达10亿GB（10的9次方字节）信息。而如今，我们每年都会生成数万亿千兆字节的信息，并将于2020年突破35万亿千兆字节——相当于2500亿张DVD上储存的数据。如今，传感器是全世界生成数据的主要来源，2010年生成了1250亿千兆字节的数据，超过了宇宙中所有星星的数量。“大规模并行”这个说法十分重要，部分解释了数据大爆炸将计算机、数字化和生命科学领域拉到了一起。其中的融合令人瞩目：从包含大规模并行处理器序列的单一芯片，到拥有数十万中央处理单元的超级计算机，再到通过将基因组分离成为微小片状单元而进行的全基因组测序，以大规模并行的方式确定生命代码。

2011年，名叫沃森的IBM计算机在电视游戏《危险边缘》（*Jeopardy*）中打败了人类冠军。这部计算机装载了15 TB（10的12次方字节），也就是15000000000000字节的数据库，以及大规模并行的2880个处理器核芯。那么，除了在电视节目中表演以外，沃森还将在哪里施展才华呢？是在哥伦比

亚大学和马里兰大学医学中心，为医生提供人工智能助理服务。大卫·盖勒特（David Gelernter）发表于《华尔街日报》（*Wall Street Journal*）的评论《下一个精彩：超级计算机拯救你的生命》（*Coming Next: A Super-computer Saves Your Life*）介绍了维基沃森的概念。维基沃森，能将全世界的医学文献和临床经验集合为一体，将大规模数据库用以提高卫生保健服务水平，是数字世界与医学领域相重合的标志。

到现在为止，希望我已经将超级融合的概念讲清楚了。但仅仅拥有这些技术能力，并不能推动医学向前发展。医学界、政府和生命科学产业的僵化局面，无法促进这种改变，也没有接受并采纳创新的意愿。美国政府将精力全部集中在医疗“改革”上，但这个改革指的是提高医疗保健的准入面和保险覆盖面，与创新基本无关。目前的医学是非常不精准的。私人诊所的医生是“按量计价”，做的手术越多，赚的钱就越多。医疗保健服务要按照指导原则进行，而这套指导原则是根据群体情况编纂出来的，并不以个人情况为参考。临床试验得出的证据来自于群体，并不总是能转化到个体的现实世界中。生命科学产业没有动力去开发仅对人群中一小部分精准定义的个体产生特效的药物或医疗设备。同时，政府监管机构极端不愿承担风险，如此，就压抑了改变医学现状的重大创新和机遇。结果，绝大多数筛查测试和治疗都在错误的个体身上过度使用，从而造成巨大的浪费。而且，关于加快对疾病的真正预防，医学界也没有取得任何实质性进展。

虽然消费者意识到了问题所在，但在目前非精准医学盛行的大环境下，消费者没有提出要求获得更多。现在，许多患者都更加信任他们在诸如PatientsLikeMe等社交网络上结识的朋友，而非医生。在有些医疗健康系统中，患者可以直接下载他们的试验报告和医疗病例，而在过去，医院是不可能允许他们这样做的。只要资金充裕，任何消费者都可以进行基因组扫描和全基因组测序。与超级融合并行的是，我们正朝向医学民主化的方向发展。

2011年，当突尼斯和埃及爆发革命运动之时，主力军主要是通过社交网络和数字化世界自发组织起来的年轻市民。他们在网络上分享照片，发布视频。那时我曾经发过一条微博:"突尼斯……埃及……美国医疗?"短短的几个字，就传达了我心中的紧迫感，希望消费者能为新型医学的发展提供动力。这种新型医学，不再是家长式作风，因为医生不再是无所不知的权威。美国医学联合会对政府进行大力游说，要求消费者不能直接获得自身的基因数据，必须经过医生作为中间人。我们知道，有90%的医生不愿根据患者的基因信息做出医疗决定。但你有权力获知所有关于你自己的医疗数据与信息。既然医疗行业在拥有一系列强大工具的情况下，依然无法接纳并实现个人化医学，为什么消费者不能主动地去推动这一发展进程呢?人类的中位线，并不是我们想要获得的信息。将个体置于首位的技术革命，要求消费者掀起一场革命，从而为新型医学的普及开拓道路。

你也许认为，"创造性破坏"这个说法用在医学领域，未免有些太过严苛

了。但我们急切地需要医学“熊彼特化”，需要医学发生彻底的变革。我们需要数字世界入侵医学之茧，充分利用数字化人体这一崭新而激动人心的技术能力。有人会认为，这是医学界一次绝无仅有的重大机遇，是名副其实的“恩典时刻”。

本书旨在为消费者提供充足的信息，以推动医学向前发展。在第一部分，我对数字世界进行了总体回顾，讲述了数字世界如何形成，如何改变我们除了医学以外的生活；讲述了我们的医学信息为何缺乏，医学为何以群体为基础；也讲述了虽然我们在朝向医疗信息融合的方向发展，但消费者还是缺乏充裕的信息。

第二部分，我详细分析了数字化医学的四个领域——无线传感器、基因组学、成像技术和健康信息，并提出了上述技术之间形成融合的愿景。在最后一部分，我预见了数字化人体将对医生和医院、生命科学产业和政府监管机构，以及最终对人类个体产生的影响。

任何革命都一样，都会不可避免地显示出负面因素。这里我们要关注的问题，包括直接人类接触和康复抚慰的减少，患者会越来越依赖于远程监控，尽量避免住院或面对面的问诊。医生会将关注点放在治疗虚拟人体上，将扫描结果、DNA数据和生物传感器数据作为重点，而非真正的患者本人。有人担心，在新技术经过充分验证，或证明其成本有效性之前就予以采纳，会导致一些潜在的问题。而且，大量的数据涌入，无法将数据有效地转化成为信

息和知识，也是值得思考的问题。从数据流问题向外延伸，就引来了数字化医学信息的安全性和私密性问题。具有讽刺意味的问题是，数字化人体的技术成就，创造出了真实和虚拟个体的融合，也引出了对去个人化的担忧，也就是只面对数字信息，不面对真实个体的担忧。最终，我们要做出熊彼特化医学的权衡。本书将为你提供足够的知识和信息，以做出正确的决定。

目录

part 1

第一部分

奠定基础

第一章　数字时代的启现

——培育一个由数据驱动的、参与式的文化

> 在这个电子时代，我们意识到，我们自身正在逐渐转变为信息的一种，成为意识的技术延伸。
>
> ——马歇尔·麦克卢汉（Marshall McLuhan），
> 《理解媒介》（*Understanding Media*），1964

当马丁·库珀（Marty Cooper）在1973年发明移动电话的时候，他无法想象、更不可能预计到，到2012年，全球移动电话的数量会突破60亿部；而且，他更无法预计的是，这个平台最终将对健康医疗行业产生不可估量的影响。1975年，迈克尔·怀斯（Michael Wise）发明了个人计算机；第二年，史蒂夫·乔布斯（Steve Jobs）和史蒂夫·沃兹尼亚克（Steve Wozniak）的技术创新随之赶上。2008年，个人计算机的使用数量突破10亿台，并很可能将在2014年达到20亿台。1990年代中期，互联网技术开始腾飞，到今天，有超过20亿的用户在使用着它；视频，成为了当前网络上最主要的数据传播媒介（以文件体积计算）。

最大的飞跃发生于21世纪的头十年里。人类基因组60亿个碱基的测序工作完成，这使得大部分的癌症、心脏疾病、糖尿病、免疫功能紊乱，以及各种神经疾病等超过100种常见疾病背后的致病机理显露无遗。当科学家们埋

头将基因组的各式区码排序时，工程师们正致力打造智能手机平台，一个支持电邮、短信、摄像、多媒体、全球定位和互联网接入的无线通信平台。与此同时，互联网带宽急速扩展，搜索引擎能力成倍提升。前所未有的技术革新与移动数码设备的兴起在这段时期同时发生，从2001年底iPod推出，到2002年的黑莓手机，再到2007年iPhone和Kindle电子书阅读器的上市，逐渐改变了我们聆听音乐、沟通通信、上网冲浪、出行、拍照、录像、娱乐、阅读甚至思考的方式。

还是在这十年当中，移动电话用户的数量从500万增至30多亿，这意味着，这个星球上接近一半的人类，以及绝大多数成年人，每人拥有一部手机。他们一年要发送出20000多亿条短信。我们那持续增长的计算能力，可借由深不可测的数据存储能力窥见一斑。去年，我们存下了足以填满60000座美国国会图书馆的数据；另外，只需花费600美元，我们就能买下一台足以装下世界上所有音乐的设备。

每台智能手机都装有摄像头，这让摄像头的数量在全球范围内呈对数式增长：在2000年时，这个数字仅有几百万；十年内，这个数字突破了10亿。当数码摄像头被装载在绝大部分的智能手机中，它们就能被视为一种无处不在的传感器；正如蒂姆·奥莱利（Tim O'Reilly）和约翰·巴特尔（John Battelle）在他们的"网络平方"（Web Squared）白皮书里指出的那样："我们的麦克风、我们的摄像头，正在逐渐变为互联网的耳目。"

甚至连我们的游戏都拥有了非凡的数字化能力。2006年末，任天堂Wii进入市场，它配备了无线加速传感器与红外线传感器，用以追踪游戏玩家的运动轨迹。2010年，游戏有了一次突破性的进展，微软的Kinect能够进行面部识别、手势识别、响应语音指令，并直接使用肢体操控游戏人物，自此，你再也不需要游戏手柄了。Kinect在上市头两个月销量达500万。

2004年，当马克·扎克伯格（Mark Zuckerberg）创立Facebook时，谁能想到2011年底，这个社交网站竟然可以拥有8亿注册用户，并在2012年突破10亿大关？互联网上，超过25%的人使用着这个独特的社交网络。要是把Facebook比作国家的话，Facebook的人口仅次于中国和印度，是第三大人口国。现在，每年经由Facebook发出的信息超过15000亿条。2011年，Facebook力压Google，成为了互联网世界的老大：Facebook的用户累计每月浏览1030亿个网页，平均每人花费时间为375分钟；而Google的用户累计每月浏览460亿个网页，平均每人花费的时间为231分钟。在我们当中，有超过40%的人处于“超链接”（hyper-connected）状态，使用7种不同的设备和9款不同的应用，只为尽可能地保证在线连接，无论是在餐厅、床上，还是礼拜堂。

这些非凡的成就，从解析与定义DNA分子，到创造无处不在的电子技术，让世界各地的人们得以即时紧密地连接起来。不经意间，构建起了一次对于传统医疗意义深远的数字化破坏。但直到现在，我们还没有足够的数字化基础，甚至很难哪怕去考虑对医疗进行一次翻天覆地的改变。而且直到现在，数字革命与医学世界几乎是处在两个平行世界，互不干涉。但是，数字化人体的有力工具已经开始浮现，基础已经开始构建，一个前所未有的机会被创造了出来，这将不可避免地永远改变医疗健康行业。

这是一个关于大融合的故事：融合所有六大科技进步，这很可能是人类历史上最伟大的一次科技融合（见图1.1）。当我们仅有手机时，我们只能用于同他人进行交谈，虽然这交谈可以随时随地地进行。当个人计算机从工作站发展为笔记本电脑时，人们可以移动办公了，但是人与人之间依旧难以联通。互联网显著地、同时地改变了它们。尼古拉斯·尼葛洛庞帝（Nicholas Negroponte）在他1995年的著作《数字化生存》（*Being Digital*）中写道：“信息

高速路今天已成为陈词滥调，但对于明天来说，这还远远不够。它存在于人类最疯狂的预言之上。”很显然，他说对了。第一代黑莓手机尽管功能有限，但它的卓越之处在于它的邮件收发功能。这个新功能让人上瘾，以至于很多人将它称之为“嗨莓”(CrackBerries)。直到五年过后，全面变革的手机出现，除了完成基本语音通话功能外，还重装有收发邮件和信息的功能，以及变身为一款全功能的上网工具。

从“能发送邮件与短信的手机”转变为“智能手机”，依赖于更快的网络带宽和量身打造的移动操作系统，带宽连接由诸如AT&T、Verizon及其他美国电信服务商所提供。2007年年末，苹果公司发布的iPhone颠覆了整个手机市场，在很多人看来，也颠覆了人们的生活方式。iPhone被誉为“上帝手机”(“Jesus”phone)，史蒂夫·乔布斯本人于2010年末登上《经济学人》(*Economist*)的封面，封面标题取名为《乔布斯记》①。

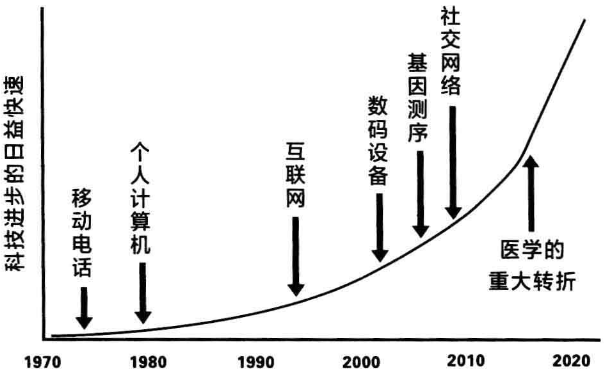


图 1.1 过去40年间6大科技进步的时点，它们共同为医学的重大转折打下基础。

① 《乔布斯记》，《经济学人》原文为 *Book of Jobs*，与旧约圣经《约伯记》(*Book of Job*)近似。

人们第一次感受到，在手机上冲浪是这样一件方便舒适的事情，许多新鲜的移动功能如雨后春笋般纷纷出现，比方说全球定位，以及最重要的海量移动应用——可供下载、直接运行在移动设备上的应用。2011年，仅iPhone就有超过共计30万款应用程序被下载超过65亿次。这得益于为手机编写代码已经成为一个开放的平台，人人都可以参与其中。某种意义上来说，应用时代意味着一种上网冲浪的反面。与其说是用户搜索网络，不如说是网络在人类中寻找"世界各地的应用开发者们"。就几个月的时间，成千上万的应用被创造了出来，智能手机的性能超过了几乎所有人的想象：从通过图鉴与鸟鸣声用手机来分辨鸟儿的种类，到瞬间完成英文与西班牙语的互译，再到帮助有色觉辨识障碍的人士正确地辨别颜色，以及去玩数以千计的新颖游戏，播放音乐则更不在话下。你甚至可以把iPhone变作一个听诊器，聆听心脏与呼吸的声音。

高度交融的互联网与移动电话，是这次大融合两个最关键的组件。尼古拉斯·卡尔（Nicholas Carr）恰如其分地描述道："除字母与数字系统外，网络可能是最普适也最强大的足以扭转人们思维模式的技术力量。"在网络中，你几乎可以立即搜索到任何你想要的内容，而网络本身，被视作一种人类的延伸思维，这足以让人充满敬畏又惊叹不已。虽然如此，但我们很难每时每刻与网络连接。不过与之相反的是，接近70%的人入睡时床边会放着他们的手机。这个数字对于年龄小于30岁的"数码一代"来说，则上升到了90%。在这个世界上，手机的数量比牙刷还要多，比卫生间的数量更是多得多的多。

我们总在路上，从不安分。这是一个移动的时代，而我们的手机一直陪伴在我们的身边。对许多人来说，手机比食物、居所和水更为重要，是他们最重要的必需品。《经济学人》一针见血地指出："对许多人来说，手机给他们的生活带来了巨变，比之前任何技术都要快得多。"《自然》杂志预测道：

到2013年，全世界将拥有超过60亿部手机，全球超过85%的人能够接收到手机信号，“我们从未有过这样一种科技，如此普遍地渗透到世界上的每个角落。”迅速普及的手机让我们接着把故事讲下去。2001年，100万台iPod在91周时间内被售出，这在当时创造了数码设备的销售记录；2009年，100万部iPhone仅在3天之内就被抢购一空。2013年，智能手机的数量将会超过个人计算机，这还没算上平板设备。

2009年，宾夕法尼亚大学沃顿商学院权威人士被问及过去30年中最为瞩目的创新是什么，哪些改变了我们的生活。他们的回答依次为：

一、互联网与宽带；

二、个人计算机与笔记本电脑；

三、手机；

四、电子邮件；

五、DNA检测与测序。

智能手机已经融合了其中四项改变我们生活的技术，随着手机的不断进化，它正走在融合第五项技术的道路上。

就如同朔日望日时，太阳、月亮和地球三者运转到同一条直线上，我们将成熟的互联网、不断拓展的带宽、无处不在的网络连接以及无与伦比的微型掌上计算机融合进手机之中，再加之数据存储与处理强化的云计算。在这片星空下，浑然不觉中，这个星球上的绝大多数人都已受到迅速且深刻的影响。

新生模式：创造性力量

时刻连接网络

全世界有3%-5%的学龄儿童患有注意力缺陷障碍症（ADD），或是注意力缺陷障碍多动症（ADHD）。这是一种在儿童与青少年群体中最为常见的行为失常症，这一病症的特征是频繁地、无法自觉地走神，这使得孩子们难以专心听讲、保持坐姿与完成任务，并易于心烦气躁。成年人中也有一些类似的病症（成人注意力缺陷障碍症）。ADD的致病原理尚未确定，但许多研究认为，这是由于神经递质尤其是多巴胺（dopamine）的异常、失衡以及调节紊乱所致。在脑内，神经递质携带着信号，穿行于神经突触之间。而有些矛盾的是，用来治疗这种无法集中注意力病症的却是安非他明之类的兴奋性药物，如苯丙胺（Adderall）与哌甲酯（Ritalin）。一般来说，人们并不认为互联网时代与数码设备普及的影响与之有何关联。

除了先天就患有的ADD，数字时代的来临让这种病症更容易被诱发。在数字时代的湍流之中，兴奋性药物变得可有可无。我们处于一种持续不断的在线状态（相当于持续不断地进行多巴胺注入），数码诱发的ADD（DADD）成为了一个普遍存在的问题。DADD并非与神经递质直接相关，但我们的神经递质无疑正在加速运转，DADD即为即时通信、社交网络与全球新闻网络发展的副作用。尼克·比尔顿（Nick Bilton）生造了一个词，“食性动物”（consumnivores），意指那些“不停搜寻、消费、分发、反刍各式内容的人。”威廉·鲍尔斯（William Powers）在他的《哈姆雷特的黑莓》（*Hamlet's BlackBerry*）中，描述了一种悲观的观点：“年龄小于30岁的‘数码一代’伴随着屏幕成长，事实上成为了一种新型人类，他们天然地无法维持

长时间的对话与思考。”更多的证据来自于有关数码失焦的工时数据：每小时，配有计算机的员工查收邮件或是切换窗口的次数高达30次左右，这大大降低了生产效率。

在一个标准的工作会议中，人们不停地查收邮件、浏览网页，向他们的Twitter关注者们分享最新的领悟与感想。当我们独处，不再盯着屏幕时，我们将会滋生一种类似于染上毒瘾的不适感。已有许多著作描述了这个现象——专注于互联网与全时在线对于大脑的影响。尼古拉斯·卡尔在《浅薄》（*The Shallows*）中综述了关于人脑神经可塑性的研究数据——持续的数字化刺激着潜藏的负面影响，这将真正对大脑脑组织与回路产生影响。《纽约时报》（*The New York Times*）的前任执行总编比尔·凯勒（Bill Keller）曾经写道："从根本上说，我们正把自己的大脑外包给云端。”最近的一项研究测试了搜索引擎对于人类认知模式的影响，结果表明，通过搜索而得来的信息很难被记住，这被称为“Google效应”。尽管，即时连接的互联网是否对人脑运转产生了有害的结构异变和功能弱化，仍然处于争论之中，但是，要说我们的日常行为习惯确实受到了数字化科技的影响，应该没有人会表示反对。关于这一点，至关重要的一个现实是：海量内容之间边界模糊，各种信息载体互相连接，报纸、电视、广播，或者从更细化的层面上看，图片、文字、视频以及音乐，它们全都混为一团。这就是失去焦点的原因。鲍尔斯曾用过一个术语来描绘我们在疾如闪电般的数据洪流中无法专心去做任何事的状况——“数字人”。

除却多任务并行处理与短暂的注意力，持续不断的在线状态也对我们的思维方式产生了影响。为了处理随处而来的大量数据，我们在思考时更倾向于网状思维而非线性思维。举例来说，当我们在进行阅读时点了一个超链接，在绕了一大圈回来之后，我们的思维早已被带到了九霄云外。无论链接背后

是易于消化的文字、图表、链接、图片还是视频，我们都在不断地浏览着巨量的数据。借助 Google 、Bing 等搜索引擎，我们的延伸思维触手可及。我们为这样的环境创造出了两个合成词：互联网（Internet）与公民（citizen）合并为“网民”（Netizen）；数字化（digital）和学者（literati）合并为“数字精英”（digerati）。无论我们是草根网民，还是数字精英，我们都将永远地在这个充满数据的世界中多适者生存。

协作与众包

协作需要各方的积极参与。这个由互联网、移动电话、个人计算机以及社交网络组成的世界，已经创建成了一种参与式文化，并远超人们的预期。昨天，媒体还是单向的、集权的，并完全掌控于创造与派发它们的实体手中。而今天，媒体是全方位的。每位网民都可能成为一名爆料者、参与者。我们再也不会只是旁观者了。在网络上，你我都是当事人。数据与信息的产生已经民主化了。

2011 年，《赫芬顿邮报》（*Huffington Post*）的正式员工只有 150 名，但却同时拥有超过 12000 名志愿“公民记者”。YouTube 的存在，让人人都能成为制片人。每一分钟，都有超过 24 小时的视频内容被传上 YouTube；每一天，YouTube 的视频浏览量超过 40 亿次。平均每个网民每月要看差不多 200 段视频。Twitter 的注册用户已经超过了 5 亿，他们累积发了超过 1700 亿条推论，并且以每秒 2000 条的速度持续增长。2010 年，每天的推论超过 1 亿条；2011 年，每天的推论超过 2 亿条。 Facebook 上每天新增超过 200 亿条内容以及 2 亿张照片，站内共存着超过 900 亿张照片。受到如 Groupon（高朋）和 Living Social 这类网站的影响，零售业被迫快速转型。而被称为“世界上有史以来增

速最快的公司”的 Groupon，它拥有4000名员工，以及遍布在600座城市中的超过5000万名登记用户。每位网民都有同等的权力，把互联网用作获取内容的平台，而这真正代表着通信交流的民主化。

我认识到这一点，是源自我的一次特别经历。当时，我同《纽约时报》的一位专职基因组学的科学记者展开了一次网络对战。2010年6月，时值第一份人类基因组草图宣告完成十周年，《纽约时报》头版刊登了尼古拉斯·魏德（Nicholas Wade）的《十年过后，基因图谱鲜有进展：疾病的根源难以被找到》（*A Decade Later, Gene Map Yields Few New Cures: Despite Early Promise, Diseases' Roots Prove Hard to Find*）。先前我曾经多次向尼古拉斯·魏德发送电邮，我认为他对于医用基因组学的进展未免太过悲观。但这一次，我没有再私下向他致信，我在 Twitter 上写道：“《纽约时报》的尼古拉斯·魏德低估了基因组学这十年来的进展。”几天后，我收到了尼古拉斯·魏德的电子邮件。他这样写道：“也许你能想到，当我在 Twitter 上发现自己被您与其他人谴责时，是多么的惊讶。”有那么一瞬，这让我感到一丝惬意：我在网络上发表些东西，它们就能自动地被转发到对方眼皮底下。这比私下里发电子邮件管事儿多了！

对于一个人的朋友圈来说，社交网络就是一种协作，大家相互分享自己的信息、相片、链接与视频（社交图谱）。年龄段在55至64岁之间的人群中，社交网络用户数量已经从2008年末的9%上升至2010年年中的43%。借助 Facebook，你可以一键分享给这世界上75种不同的语言环境，直达全球98%的人。在美国，平均每人每月要花费6小时以上的时间在社交网络上，并且还在持续地增长；第一次，网民在社交网络上所花的时间远超电子邮件与网络搜索。大卫·柯克帕特里克（David Kilpatrick）在《Facebook效应》（*Facebook Effect*）一书中，思考了 Facebook 于2006年年末推出的 News Feed 怎样改变了人们的交流沟通方式——每个人都可以向他（她）的朋友发布消

息。“（News Feed）颠覆了‘正常’的交流沟通方式。在此之前，若是你想要给某人传递消息，那你必须主动开启一个沟通进程，或者把消息‘发送’给他们。就如同你在打电话、寄送信件（电子邮件），或是与人进行即时通信时那样。”在社交网络平台拥有“广播”能力之后，它的透明度与开放性都被改变了。马克·扎克伯格（Mark Zuckerberg）因打造出了网络中最为庞大的社交网络，并成为互联网中最强大的力量，而被《时代》（*Time*）杂志评选为2010年度风云人物。2011年，Google下注Google+，它能否在这场错失头局的社交之战中扳回比分，我们拭目以待。

数字时代最伟大的、未曾被料到的成就之一，就是将人们因一个共同目的而汇聚起来。维基世界的代表维基百科（Wikipedia），为众多开放平台奠定了根基。免费与开源的软件协作典范Linux已经装载在大部分的手机、平板电脑、大型计算机以及超级计算机上，世界上速度最快的十台超级计算机上都运行着Linux。唐·塔普斯科特（Don Tapscott）和安东尼·威廉姆斯（Anthony Williams）曾在其广受好评的著作《维基经济学》（*Wikinomics*）及其续本《宏观维基经济学》（*Macrowikinomics*）中这样描述过Linux这个群众参与的原型：Linux就是将自组织、人人平等的社区以及组织机构完美结合在一起的最佳范例，他们时而是因为好玩儿，时而是为了利润制造可供分享的产品。其他常见的范例，即采用开放平台的公司还有Google、Amazon以及Facebook。

近年来，大量的维基社区如雨后春笋般破壳而出，这让人感到心潮澎湃。《宏观维基经济学》深入地评论了这一点，从iCarpool、PickupPal、Carticipate、GoLoco 以及 Zimride 之类简单的拼车公司，到 Carbonrally、EarthLab、BetterPlaces 以及 GreenXchange 之类关注环境的社区，再到太空探索主题的 GalaxyZoo，金融主题的 Open Models Company、VenCorps、Zopa、

Prosper 以及 LendingClub，创新主题的 Innocentive 和 NineSigma，教育主题的 AcademicEarth、Open Course Ware 以及 Wikiversity，数不胜数。其中，有关医药健康领域的 PatientsLikeMe、WeAre、MedHelp、Sermo 等，我们以后会深入讨论。

作为开放、协作、非独占网络的自然结果，创新被推到了一个新高度。正如同史蒂芬 · 约翰逊（Steven Johnson）在他的著作《创意源自何处》（*Where Good Ideas Come From*）中分类的创新“第四象限”，全球科学界协力探寻人类基因组的例子证明了这一概念，比如最初的人类基因组计划、国际人类基因组单体型图计划、ENCODE（DNA元素百科全书计划）以及 1000 Genomes（千人基因组计划）。虽然这些形式的创新激励与驱动企业和私人公司的激励机制有很大的不同，但它们间的边界已近乎消失。

协作带来了众包的世界，这是能够让我们即时运用智库的根源，这在以前几乎不可想象。通过 Facebook、Twitter、Windows Live、MySpace 以及百度，所有人的思想与“智慧”能被随意存取。就连挑选吃饭的馆子或是查找菜谱这类小事，都可以用它来做，它的能力无所限制。Twitter 被人称为互联网的“神经系统”。戴维 · 波格（David Pogue）是我在 Twitter 上关注的人中最欣赏的人之一，他是《纽约时报》的科技教主。有一次，在准备他在《纽约时报》的专栏时，他问他那 150 万名 Twitter 关注者：还有哪些 iPhone 应用没被发明出来？我在这里摘录几条：‘替我读’，大声朗读你的电邮、短信和推论，让你能腾出手来干别的事情，比方说开车；‘返老还童’，把 iPhone 摄像头对准你的脸，拍张照片，选择显现你年轻五岁、十岁和二十岁的样子；‘切换开关’，一键将你的 iPhone 从 AT&T 切换到 Verizon，方便你拨打电话。从前，大多数人可能无法充分领会到来自于他们的社交网络的知识宝藏的深度，以及可用的创造性解决方案。1998 年，

这一切被一个名为《危险边缘》的电视游戏节目彻底转变了。节目允许游戏的参与者向一位自己信任的朋友打电话，寻求帮助。而现在，我们与成千上万人的知识同在。

众包给社交网络的时代改变了我们所信任的对象。2009年，尼尔森公司（Nielsen）调查了超过50个国家的25000名消费者，发现他们在90%的情况下都会采纳朋友、家人或同伴的推荐。正如尼克·比尔顿（Nick Bilton）在他的《生活在未来》（*I Live in the Future*）中说到的："信任的转移是其中一个原因，我想，我们的注意力与信心正在转向网络中的个体，而远离传统的公司与他们的品牌。"就像我们即将看到的那样，我们的医疗与健康信息的来源正远离我们的医生，日益被我们所信赖的社交网络众包与友包（friendsourcing）。

定制消费

对于我们这些热爱音乐的的数字移民来说，早年我们必须购买整张唱片，或是近晚些的整张CD，这些唱碟中必然充斥着一堆"柠檬曲目"或是用来凑数的曲目。iTunes与iPod面世后，随着权力逐渐回到消费者的手中，音乐产业几近瓦解。人们能轻易聆听或下载自己所钟爱的数字音乐，而不再购买整张专辑。而且，人们几乎可以在互联网上找到任何他想找到的音乐。这个趋势被克里斯·安德森（Chris Anderson）写进了他的著作《长尾理论》（*The Long Tail*）中，这本书讲述的是，互联网是如何彻底地改变了商业。像Netflix、Amazon以及Rhapsody这样的公司，各自提供相对冷僻的电影、书籍以及音乐选集，你很难在除了网上的其他地方看到这些资源，他们仍旧获利颇丰。要迎合消费者的特殊癖好，有赖于极尽"深不见底"的产品目录与唾手可得的购物流程。史无前例的多元选择时代被构建了起来，"均码"不再适

合所有人，而先前主导着整个消费文化的热销模式也面临着这股新浪潮的挑战。基于搜索引擎和社交网络的使用，大量数据被收集，个性化的数字广告日渐普遍，渗入我们的网络生活之中。

正如Google前首席执行官埃里克·施密特（Eric Schmidt）说的那样："精准的个体定位，拥有巨大的发展空间，未来人们看到的、买到的东西，都将会是某种程度上量身定造的产品。"互联网与数字时代驱动的定制化浪潮，浮现于各行各业之中，不仅仅是广告业，还包括媒体、零售业、金融业与旅游业，并逐渐成为市场中的标准和规范。但是，我们注意到，医疗健康领域却是个例外。

高度的个性化是我们今时今日的主题。我们登录我们感兴趣的网站，经营我们在乎的人际关系和社交网络，观看吸引我们的视频剪辑和娱乐节目，聆听我们喜欢的音乐，下载我们想要的手机应用，关注我们感到有意思的链接与博客，分享我们喜爱的资讯和图片。在前数字化时期，我们只能选择想要收听的广播电台，只能选择想要阅读的书，而今时移世易、今非昔比，今时今日的选项数量和便利程度都在呈指数式增长。总体看来，消费者的权力崛起潮流正在汹涌而来。而与此对应的另一端上，大公司们正借由我们所丰富内容的能力，利用网络来追踪我们。他们利用人口统计学以及我们的个人偏好，设计出高度精准的个性化广告。除此之外，人们只要在Facebook上点击了"喜欢"Patagonia（巴塔哥尼亚户外用品）或百事可乐，那他们就准备等着看Patagonia或百事可乐的广告吧。在未来，高度个性化的功能将利用我们的地理位置，通过追踪GPS数据，零售店与餐馆就能够在商铺附近寻找到目标客户。个体与公司之间的互动，也因此变得更为精准与有效。尽管还有严肃的隐私问题亟待解决，这个我将在稍后的章节中详细讨论。今时今日，信息流在多个方向促进了定制化的发展，从个体与网络，到个体与网络，再巡

于个体与网络。

云计算

大型服务器农场大多配备有数十万台服务器，它们被称为“云”。它们能够接受从世界上任何地方而来的接入申请，并提供数据处理服务。全球最大型的服务器群之一来自于亚马逊（弹性云计算平台，Elastic Compute Cloud），这个服务器中心存储着2000亿个数字文档（从文件到电影），每秒处理超过20万条请求，2010年的营收达到7亿美元。云端由三个主要部件组成：

一、基于网络的应用（如Google邮箱、Windows Azure和苹果的iTunes）；

二、让开发者得以编写应用程序的平台；

三、负责核心计算的服务器机组，其功能范围涵盖从数字运算到数据存储。

无穷尽的计算能力，现已物美价廉，这一能力提供了非凡的资源，以促进这数字世界中的一切事物发生改变。成就卓著的遗传学专家、“信息技术大师”埃里克·斯凯特（Eric Schadt），最近因为借助云计算来运行基因算法而登上了《君子》（*Esquire*）杂志：

> 幸运的是，他同其他所有美国人一样，只要能连上网络，并且拥有一张嗷嗷待刷的信用卡，就能接入超级计算机服务。他等待飞机爬升至巡航高度，等待机长允许使用电子设备，彼时他连上机上WiFi，登入亚马逊。亚马逊里什么都卖，不管是书还是洗衣机，你想买啥它都有。它卖给斯凯特的是物美价廉的超级计算服务。你

知道，像亚马逊这样的公司拥有大量闲置的计算能力，现在它们把这一计算能力投入商用，卖给像斯凯特这样的人，以及其他任何需要这一能力的人。从今以后，像斯凯特这样的人不再需要为默克（Merck）之类的公司工作，他在飞机上就能享有默克公司那些捣鼓价值数百万美元超级计算机的科学家相同的计算能力。事实上，洲际飞机起飞后，他花上几百块，告诉亚马逊需要处理怎样的数据，等到飞机降落时，事儿就已经办完了。

至此，创造性力量奠定基石，大破坏行动由此揭开帷幕。

瓦解与毁灭

由维尔纳·桑巴（Werner Sombart）提出，并由约瑟夫·熊彼特发扬光大的“创造性毁灭”，将由此实现。我们有一份写满例子的清单来说明激进的创新致使变革的发生。在这个数字世界，类似 Tower Records 的唱片店纷纷倒闭；录像出租店 Blockbuster 被 Netflix 所取代；Borders 之类的连锁书商逐渐凋亡，他们被 Amazon 这类可供线上阅读与购买的平台所淘汰；纸质新闻媒体的处境也日益艰难，从 1851 年起，《纽约时报》的座右铭就是“所有见报的，都是值得刊登的新闻”，2010 年，纽约时报公司董事长小阿瑟·苏兹伯格（Arthur Sulzberger Jr）宣布，未来《纽约时报》将停止出版纸质版本。《赫芬顿邮报》免费的在线新闻源将取代付费的新闻报纸。电视，今天仍旧存在，但很多人都相信它将会是被创造性毁灭的下一个对象。已经有像 Hulu 这样的网站，可以在线播放许多广受欢迎的电视节目，我们将不再受到节目播出时间的限制。大多数的媒体形式已被瓦解，音乐、报纸与视频……虽然录制电视节目上网播放只是刚刚起步，接下来，电视业将是下一个被碾碎的目标。

2010年初，拥有网络电视的家庭数量约为200万，这个数字，预计将在2015年达到4300万。

应对数据洪流

创造性力量的另一个关键影响是数据海啸的汹涌而至。1965年，戈登·摩尔（Gordon Moore）在他的论文中制定了闻名遐迩的摩尔定律（Moore's law）。数字设备的性能每24个月提升一倍（后被调整为18个月）。比方说集成电路上每平方毫米内的晶体管数量、存储容量、处理速度以及数码摄像头的尺寸与像素数量，在过去的45年里，皆被言中。为了让数字移民们更深入地领会这一巨变，我在这里提供一些背景数字。大约30年前，我买了我的第一台电脑。那是一台IBM 5150，CPU 4.77 MHz，内存16 KB，而它的售价超过了2000美元。在2010年，我购买了我的一台MacBook Air，CPU 1.8GHz（即1800 MHz，为IBM 5150的377倍），内存2 GB（即2 097 152 KB，为IBM 5150的13万倍），校正物价水平后，相当于当时的1981美元。这与摩尔定律的预测全然相符。1982年，每一个CPU上的晶体管数量大约是5万个，今天这个数字已经超过了200万个。或者正如近日未来学家雷·库兹韦尔（Ray Kurzweil）所说的那样，"在我的学生时代，计算机还是只能待在楼里的庞然大物，而现在，它就躺在我的口袋里，它的性能是前者的一千倍，价格却只有其百万分之一。"

值得注意的是，就在我们眼皮底下，存在着一项不符合摩尔定律的数字技术——DNA测序。如图1.2所示，DNA测序的应用越来越普遍，但是其成本的下降幅度已远超出了摩尔定律的预计。利用近期被称为下一代测序平台的DNA测序技术，例如Illumina公司的HiSeq或者Life Technologies公司的SOLiD 4，我们现在每天能制作出超过25个千兆碱基的测序数据。

埃里克·施密特指出，从人类文明出现到公元2003年，人类社会累计在案的数据量一共有5 EB（10亿GB）。到今天，我们每两天就能产生5 EB的数据！并且，这场数据海啸的增长平台期还远未到来。2010年，这个数据宇宙的字节量走过ZB（35万亿GB）的门槛。现时的超级计算机每秒钟能进行2500万亿次的运算。下一波更巨大的数据洪流很可能来自人类的生物和生理数据组。对于每位进行基因测序的人来说，将产生40倍的碱基数量（平均每人需测序40次以保证准确度），即2400亿字节/人的数据。截至2011年末，据估计有3000至10000人接受了完整的DNA测序。随着测序成本的飞速走低，以及测序技术平台的效率逐步趋于完善，乐于接受测序服务的人群数量将会呈现对数式的大幅上升。与此类似，未来将会有大面积的人群佩戴生物传感器，这些生物传感器持续监测个体的生理数据，将成为数据井喷的一部分。

这一数据洪流的估算还未把智能能源网与“智慧城市”所产生的数据量

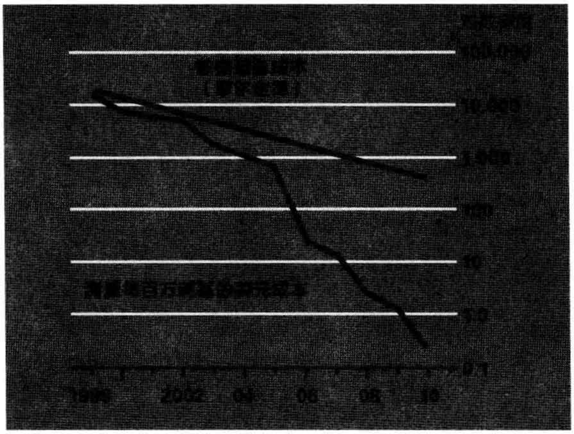


图1.2 计算机运算成本（每平方毫米的晶体管数量）的下降幅度比不上DNA测序成本的下降。

计算入内，通过传感器，包括交通、水、垃圾、能源以及其他系统被监测与连接，这些传感器遍布整个城市，分散于全球各地。在2009年，无线传感器的数量大约有1000万个，到2015年预计达到6.45亿个。2010年末，《经济学人》刊发了一份关于智能系统的特别报告，描绘出了一幅“传感器的海洋”的画面，画面中，“任何物件、任何人，无论是机器、设备、一切东西以及人类本身，都变成了一个传感器，收集与传递着有关现实世界的种种信息。”

数据驱动的世界

就连最外行的人也不得不承认，我们现今的数字世界已经彻底地改变了一切。即时的数据获取遍及生活中的方方面面：短信、电子邮件、照片、书籍、视频、搜索以及网页浏览，轻击屏幕图标的动作永远地改变了我们。信息技术基础设施（搜索引擎、社交网站和电邮服务等）与公共基础设施（海底电缆、光纤铺设和公共电网等），生产出无处不在的信息。

Google的culturomics（文明挖掘）计划就是这种无处不在的一个例证。公元1500年至2008年间出版的超500万本书籍，横跨6种语言，合计5000亿字数，被数字化并可被搜索引擎搜索到。这个计划仍在继续进行，Google已经扫描了20000亿字。当2010年末《科学》杂志首次提出culturomics时，《纽约时报》将其形容为一次“诱人的自助式饕餮盛宴，在此之前，文学、历史以及其他人文学科的教授往往很难进行以量化分析为基础的研究，但是现在，这样的研究机会变得触手可及。”这让人感到震撼，这样一个简单的在线工具就能够提供数万亿计字数、横跨6个世纪的出版物。它代表了“想得更远”（think big）所催生的海量信息。

我们已经显著地改变了交流和互动的方式，从更广的意义上来说，它甚

至改变了我们的思考与行为。所有这些变化都已经贯穿于我们的文化与社会之中，影响着我们购物、旅行、理财、投资以及消费信息的方式，让我们更加倾向于进行量化。但有趣以及意料之外、情理之中的是，医学界的亘古不化，让医疗实践与我们所说的一切仍然相距甚远。尽管医学仍在抗拒改变，数字化个体的生物学、生理学与解剖学，伴随着其他所有有关数字化医疗的元素一道，将重塑医学的未来。这将是一个巨大的转折，医学将从极力躲避转为依赖上数字时代，这一转折随着我们生活中正在改变的一切，朝我们步步逼近。我们的医疗健康系统已经积重难返，必须做出改变。近来盛行的关于健康与健身的数字设备与手机应用，正为这一注定发生于医疗领域的巨变奠定基础。

超级融合的全景

马歇尔·麦克卢汉（Marshall McLuhan）是一位富有远见卓识的传播学家，他从多个角度切入，预言了数字化人类的影响。在他1962年的著作《古登堡星系：打造活体印刷人》（*The Gutenberg Galaxy*）中，他创造了“冲浪”（surfing）一词，用以描述“快速、无规律、多方位地贯穿于分布不均的知识与档案之中”，这比互联网的出现早了近30年。他还提出了“地球村”的概念，描绘了经由电子神经系统相互连接的文化，对今天的社交网络做出了预言。此外，他还预言凭借与打字机、电话和电视等设备相连，人类的自我在身体之外的空间进行延伸。在《古登堡星系》的序言中，他把媒介视为人类观感、身体与思维的“延展”。大卫·盖勒特（David Gelernter）在其1992年的著作《镜像世界》（*Mirror Worlds*）中，为我们描绘了一幅利用数字化技术捕捉现实世界数据的景象，一种“全新的平衡”，他还甚至于将这些概念应用

到医学领域之中：

> 一个镜像世界就是一个信息的海洋。汇聚于川流……汇聚于自动化的数据收集与监测设备，比如说安装于医院的重症看护设备、天气监测仪，以及安装在道路上的交通流量传感器。这川流急速奔腾，其信息潮涌甚至湮没了主程序。解决的办法是，通过水库闸门式的软件，把急速流动的数据川流与镜像世界有序地连接起来。这些软件可以筛选和过滤复杂的数据洪流，并找寻这些洪流中暗藏的趋势和规律。他们共同构成了一个分层网络。数据价值隐藏在底层，并通过一系列的数据提炼过程而被挖掘，这些提炼过程试图将底层的数据转换成为更一般化和更易于理解的信息模块。一方面，粗糙而有待加工的数据只能在底层流动，另一方面，全景画面出现于顶层而获得聚焦。

数字化地定义每个个体的核心特征——高度解析化的人类——这种解析能力架构出一个独一无二的医学时代。要奠定这一基础，我们开始探究今日医学的现状，它是如此需要被彻底更新，承认个体的优越性。今天的医学仰仗于统计中位数，仰仗于统计框架下的群体平均值，但是，在可预见的未来，它将把焦点投向个体。假以时日，统计中位数和群体平均值将不再是医学信息的载体。为了实现这个目标，除了技术进步的推动以外，我们每个人作为消费者，都迈出第一步引导这一潮流。即将到来的信息技术将会以前所未见的方式定义每一个人，我们每个人也都需要发掘自身的信息，为变革医疗行业出一份力。

第二章　医疗系统的流弊

——群体 VS 个体

多关心患者，少关注病征。

——威廉·奥斯勒爵士（Sir William Osler），1899

在医学界，有个流行词——“循证”①。如果有什么东西是“特征”的，那么也就意味着这些东西是有质量保证的，且一定对患者有益。而在医学界，很大一部分测试与处方却并没有很完备的实用性证据支持。最近加州的一项民意调查显示，65% 的民众相信他们所受到的医疗健康服务几乎都是基于坚实的科学证据。然而，当权威机构美国国家医学院（The Institute of Medicine）的医学专家与研究员们被问起同样的问题时，结果却出人意表，他们在权衡再三之后断定，在实际行医过程中，有有效证据支持的不到一半。

接下来，让我们谈谈世界上应用最广的处方药——立普妥（Lipitor）。立

① 循证医学（英语 Evidence-based medicine，缩写为 EBM），又称实证医学，是统一利用科学方法获取证据，来确认医疗成效的一种尝试。时至今日，循证医学尝试对各种医疗方式（包括放弃治疗）的相关风险和疗效进行评估。根据循证医学中心的说法，“为着对患者个体的医护目的，将目前所能获得的最佳证据加以尽责的、明白的和明智的应用，即为循证医学。”

普妥是一种HMG CoA还原酶抑制剂，它能有效地降低患者血液中的胆固醇水平。立普妥并不是第一款被广泛应用的抑制剂。早在1980年代，洛伐他汀（Mevacor）、普伐他汀（Pravachol）和辛伐他汀（Zocor）就已投入使用。但是，立普妥因其降低胆固醇的优良效果、极少的副作用发病率，以及非常有力的市场营销，成为了使用量第一的抑制剂。全球范围内每年的销售额超过130亿美元，创造了有史以来最丰厚的处方药销售成绩。

2008年，立普妥的市场营销引起了广泛的关注。当时，人工心脏的先驱人物罗伯特·贾维克医生（Dr. Robert Jarvik）在电视、报纸、杂志和广播上铺天盖地地宣传立普妥，而贾维克医生本人却从未行医。电视广告中，贾维克划着一艘赛艇穿过群山环绕的湖面。而实际上，划赛艇的是贾维克的替身。除此以外，我们还获悉，贾维克仅仅在他和制药公司签订了那份为期两年、代言费高达135万美元的广告合同之后方才开始服用立普妥。但是，比起一位没有行医执照的医生把他的医嘱推送给数百万人，更加令人不安的事还在后面。

立普妥的广告上写着“立普妥能够降低36%的心脏病的发作几率”。发作几率降低36%，这真让人印象深刻。在美国，每年心脏病的突发次数高达上百万次，而这也是常见的致死原因。那么，这是不是意味着，每年立普妥就能够降低超过三分之一的心脏病发病次数，数十万起悲剧是不是就能免于发生呢？

但是，这幅出现在《纽约时报》《今日美国》（*USA Today*）与《华尔街日报》的整版广告的下方附加说明写道：“该数字来自于一项大型的临床研究，3%的服食糖丸与安慰剂的患者出现了突发心脏病；而在服食立普妥的患者中，这个数字是2%。”现在我们就来谈谈循证医学：每一百位服用立普妥以预防心脏病发作的患者当中，仅一位能够受益于药物的疗效，其他九十九位

则不受影响。那么，为什么我们要让成千上万的人在他们的余生中每天服用立普妥或其他抑制剂？对于那些没有参加医保的不幸的人们来说，这些药物每天要花掉他们4美元，每年的花费则高达1500美元。这甚至促使约翰·凯里[①] 2008年就此在《商业周刊》上撰写了一篇专题报道：《胆固醇药物真的有任何作用吗？》(*Do Cholesterol Drugs Do Any Good?*)

广泛使用抑制剂，其中一个主要原因就是"替代终点"(surrogate end point)。替代(surrogate)意味着"使用其他东西来代替原本的东西"。"替代终点"这个词也差不多是这个意思。尽管医生为患者开具抑制剂的目的是预防心脏病、中风或者死亡(真正的终点)，而血胆固醇指标则是很好的度量衡。医生会将"替代终点"——降低血胆固醇视作患者的治疗指标。理论上来说，低密度脂蛋白(low-density lipoprotein，简称LDL)每降低一个百分点，那么心脏病的发病风险也就跟随降低1%。所以，我们有两个"终点"——血胆固醇水平与心脏病发作，它们俩的追踪方式非常的接近。

不幸的是，情况并非如此。几乎每一位服用过立普妥的患者的低密度脂蛋白都会下降，而且效果显著。看到低密度脂蛋白的读数从150mg/dl(毫克/分升)跌至90mg/dl，患者和医生都很满意。医院甚至会检查患者的就医记录，以评估医生的医疗服务质量，确保医生务必给每一位低密度脂蛋白水平高于130mg/dl的患者开具抑制剂。如果医生没有为患者开具抑制剂，那就算作医生的过失，他们没有遵循"特征医学"，即便病历上注明是因为肌肉炎症等副作用而无法使用抑制剂。每过一段时间，医务人员会收到月度或者季度报告，指示他们应当开具符合标准的处方。

① 约翰·凯里(John Carey)是《商业周刊》(*Bussiness Week*)的高级记者，他撰写有关科技、医学、能源与环境方面的文章已有30余年。

因此，所有服用过立普妥的患者都会拿到一份漂亮的血液化验结果。但是，每100位从未有过心脏病发作经历，但却有这类风险的患者里头，仅仅只有1位能够获得实实在在的收益。由此推知，广告宣传中优势显著的疗效说明可能只是一些装饰性的措辞，它们只是把验血结果中的超标项目扭转回来的治标手段，而服用这些药物却要冒着承受身体出现副作用的风险，而且，仅仅立普妥这一种药物，近期就已经为美国人民增添了一张每年3000亿美元的处方药账单。对于那些已经遭受过突发心脏病的患者来说，他们服用这类药品绝对是合情合理的。但是在基本预防中就大规模使用这样的药物，除了有“替代终点”理论的巨大影响外，还是我们对临床试验解释的自然结果。

循证医学的“圣杯”，是严格实验条件下的大规模随机对照、双盲测试以及安慰剂对照的临床试验。即，10000乃至更多的患者被随机分为两组，一组发给试验药物，另一组发给安慰剂，而无论是患者还是医生，都不清楚具体自己拿到的是何种药物，接着再对主要病征进行长时间地跟踪，观测药物是否起作用。图2.1是近期一项测试可定（Crestor）药效的试验中患者的心脏病、中风以及最终死亡的曲线图。可定是一种新药，其降低胆固醇的能力甚至比立普妥还要强。试验召集了17800名患者。试验中，安慰剂组有4%的人病发，而在服用可定的实验组中这个数字是2%。经过统计分析，两组的组间差异显著。统计显著的意思是：如果上述4%比2%的组间差异仅仅只是碰巧出现而非药物所致，那么这种偶然性的出现概率小于万分之一，所以，研究者判断实验结果断非偶然，而是实验药效引致的结果。但问题是，在每100位患者当中，药物只能帮助到其中的2位，而方法却是要求全部患者均必须在其余生中服用该药，这么巨大的代价是否值得？其余98位无法受益的患者该怎么办？而药物将会在每400位服药者中引发其中1位出现不可预期的糖尿病症状，这又应当如何取舍？近年来影响力剧增的国际医学协会考科蓝协

作组织（Cochrane Collaboration）回顾了十四个随机化试验的全部数据（加总超过34000名患者参与），并总结道：对于先前并未遭受心脏疾病困扰的人来说，抑制剂的整体净效益为零。

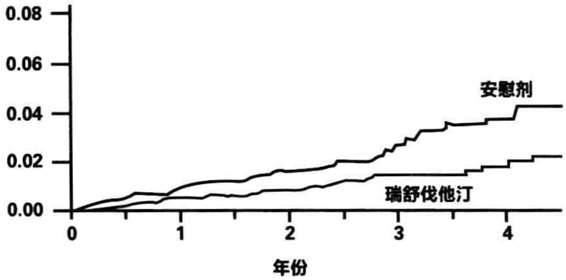


图2.1 试验设计：瑞舒伐他汀组（实验组）和安慰剂组（控制组），历时四年，参与者为17 800名被随机分配到两个大组的患者；试验结果：横轴为年份，纵轴为死亡、突发心脏病和中风的发生风险。

这已经是循证医学试验所能得到的最好结果了。立普妥和可定的疗效测试属于顶尖水平的大型试验，这些药物之所以能够广泛地应用于预防心脏疾病，上述试验功不可没。和其他处方药比较起来，立普妥和可定都没有什么特别不寻常的地方，它们都是常见药物，并且受到大力推广。但是，它们都是人口医学框架下的治疗手段——这与个体健康的维护和诊治毫不相关。“抑制剂万能”的论调被称为“医疗普及化”现象，并且催生出每年260亿美元的抑制剂处方药费用。当前医学界的做法不是去确认每100人里那一到两位可能受益的个体，而是利用看似无可匹敌的统计证据来制定统一的标准，并借此筛选人群。如果这些人的检查结果超标或者失常，那就要求他们服用相

同的药物，接受相同的治疗。甚至出现“NNT”这一术语——接受治疗的人数下限（numbers needed to treat），它的意思是一款药物的最低使用人数，低于这个数字，药效就很难出现，而高于这个数值，医生就能够在其中几位服药者身上看到该药的预期疗效。你甚至可以在www.theNNT.com网站上查询到许多药物的NNT数据。今天，循证医学思想下的制度设计和诊疗方法，只能有利于一个抽象的群体，而无法惠及具体的个人。

另一个主要的医学问题是权威崇拜。一些有名望的专家提出他们的医疗建议和“健康指引”，影响社会大众的医药决策，但是，这些专家的意见却缺乏足够的数据支持。这些健康指引常常会被刊发到一些主要的专业期刊上，影响既深又广，使人确凿无疑地认为这些建议就是标准的健康之道，而实际上，它们只是一些缺少事实支撑的个人意见。循证医学的基本原则是“基于证据”，而上面提到的权威崇拜则可以归类于“基于头衔的医学”。随着我们不断地累积越来越多有价值的个体数据和个体信息，我们有希望摆脱对这些建议和指引的依赖。

与此同时，由于有缺陷的循证医学备受推崇，所以医疗事故能够借此而获得庇护。《纽约时报》的专栏版面上，原白宫管理预算办公室主任彼得·欧尔萨格（Peter Orszag）曾经建议：我们或许“能够为严格遵照循证指引的医生提供安全的避风港。”2009年，美国的经济刺激法案鼓励了医学研究中相对有效的成果，成立了患者导向医疗研究所。不幸的是，法案资金的投入收效甚微，最后只得到一些价值有限的数据，而且所有的努力和付出都流向了人口医学的方向。讽刺的是，这个新项目竟然被称为“患者导向医疗研究所”——真希望它能够名实相符！

* * *

那是1995年的8月，在巴黎最奢华的酒店克里雍大饭店里，有史以来最大规模药物试验的指导委员会齐聚一堂。这个试验的代号为CAPRIE，征召超过19000名患者参加，目的是测试一款新的血管疾病药物的疗效。它想要打败阿司匹林。这两种药物都能够预防血凝块的形成，但机制各异。而最重要的区别是价格：每片阿司匹林只需要几美分。但如果这款新药最终获准上市许可，则意味着每天4美元的支出。当时房间内坐着20多位血管疾病方面的专家以及赞助这次试验的赛诺菲公司的高层管理人员。每个人都知道这是一场豪赌：研发新药耗资数亿美元，而如果药物能够被推向市场，回报将会更为丰厚。

当时，我也是房间内的其中一名专家。我急切地想要看看关键的数据，因此快速地翻阅结果手册——波立维（Plavix）的溶栓效果是否较之阿司匹林更为优胜？试验结果却让我感到相当失望。最终的数据显示，改善效果只有8.7%，换言之，100人当中只有2位能有疗效。可是这仍然被公认为是第一流的循证医学试验，而实验结果也表明了药物对于罹患血管疾病的病者群体具有潜在的好处。该会议后的一年内，FDA（食品药品监督管理局，Food and Drug Administration）就联同世界其他监管当局一同批准了该药的使用。波立维自此推向广大的血管疾病患者。

截至2010年，波立维成为全球销量第二的处方药，年销售量90亿美元，仅次于立普妥。但是FDA同时也给予医生们警示级别最高的黑框警告①：在缺

① 黑框警告，当有临床证据证实某种药物可能对人体造成严重损害（不需要有明确的因果关系），尤其可能致死时，FDA发布的警告

少特定基因变异的患者身上，波立维可能无法发挥作用。这意味着至少有30%的人没办法正常对波立维进行代谢，换言之，药物无法在这些人体内产生效用。负责代谢作用的功能基因存在于肝脏细胞之中，称为细胞色素2C19（或者CYP2C19）。有效基因的缺乏，将导致波立维不能成功地抑制血小板的凝血作用，因而难以阻止血栓的形成。所以，如果患者由于血管堵塞而在冠状动脉内放置了支架，但他却携带着无法促使波立维代谢的等位基因（CYP2C19的等位基因），那么这位患者在其支架处形成血栓的风险将会高于其他患者至少300%。虽然支架处的凝血现象并不常见，但是一旦发生，它将会产生灾难性的后果，往往导致突发心脏病或死亡。对于那些只携带着一个上述失能等位基因的个体来说，有时候问题的解决办法是将波立维的服用量加倍。然而，对于那些在CYP2C19的两个位置上都是失能基因变异的患者而言，他们无法代谢药物的概率就是100%。同时，也存在着促使波立维产生更快速代谢的等位基因。如果个体携带两个这样的等位基因，他所需要的药剂量则相应下降。但现实的情况是，较低剂量的波立维并不存在，而较高剂量的药物反应又从未曾在大型试验中受到测试。

为什么要耗费足足二十年才发现人群中存在巨大比例的“无效个体”？实际上，在20世纪90年代末，就已经发现过药效在人群中反应不一这个事实。甚至前段时间还有一项针对健康人群的研究，测试了携带CYP2C19不同等位基因的人，结果显示：有25%的受试对波立维失敏，而这些失敏个体的身上更可能携带导致代谢失效的DNA变异。

波立维的反应不一现象没有在二十年前或更早被察觉，有两个原因。第一个原因可以归结为循证医学的影响。这是一种以群体为基础的研究范式。在CAPRIE试验中，药物效应不是很大，但也已经可以支持药物获得上市许可，促使其步入正轨，被广泛地推崇和使用。想象一下，如果这个试验中的

每一位患者都接受基因型检测，而那些无法代谢波立维的个体因此而被排除，这会有什么影响？如果真的这样操作，药物适用的人群范围会缩减，而疗效证据的有力程度也会减弱，这将导致药物上市后的目标受众减少。考虑到通过测试就意味着全面有效的医疗效果，而在整个试验中也已经有足够数量的“敏感个体”对药物产生正面反馈，因此，制药公司是不会愿意对患者进行区别对待的。

第二个原因源于药品的使用标准。所有患者服用相同剂量的药品，这是药物发展史上的一个常见问题。所有的用药个体都会对同一剂量的药物产生相同的反应，这怎么可能呢？人与人之间的差异是巨大的，年龄、性别、体重，更不用说新陈代谢的速率和基因变异的类型，综合考虑这些因素后，某种药品真的具有相同剂量标准下的统一疗效吗？但是对于药厂来说，这就是他们的制药假设：标准剂量将适用于所有患者。对简易的追求永远是第一位的。如果要因应患者的具体情况制定多种剂量标准，那就需要更多更大型的临床试验和更复杂的市场营销手段。医生对患者进行药物治疗时，改变剂量的行为是相对罕见的，初始剂量理所当然地使用默认水平，剂量标准缺少适宜的微调指引和校正规范，药厂对此心知肚明。“一刀切”操作所带来的便利是医生和药品制造商都乐意接受的，这使得他们的工作得以简化。由此，这也是构成当前医学界内人口医学观的一个本质元素。

* * *

1984年2月11日，周六的早晨。一位57岁带着波兰口音的银发妇女来到了急诊室的门口，她是一名钢铁工人的妻子，平时每日一包香烟，而且还有突发性心脏病的家族史。到达医院之前，她已经忍受了一个小时的严重胸

口挤压痛。她大汗淋漓、面色苍白并且一脸惊恐。她的心电图显示，一场重度的心脏病发作即将降临，她的心肌损伤很可能会超过40%。在当年的医疗技术背景下，医生可以做的只是为其提供氧气和吗啡以缓解疼痛，为其注射利多卡因（Lidocaine）以抗止威胁生命的心律不齐。然后，除了祈祷之外，就别无他法了。但这位女士恰巧碰上了一个特殊的时机——她将成为首位接受t-PA救治的患者。

t-PA是一种经由基因改造而制成的溶栓特效药，医学上称为组织型纤维蛋白溶酶原活化剂。实际上，这是一种人体内自然生成的血块溶解酶，但是在心脏病发作或中风时，血块位置的附近缺少这种物质。当时，患者正在痛苦地挣扎，包括我在内的每一位进行急救的医生都希望尽快为其实施静脉注射，把这种蛋白质输送到血栓形成的位置，如果药物产生预期的效果，心脏的供血将会得以重建，而心肌损伤也能够全然避免。

周日早晨的巴尔的摩城市医院，一般情况下只会有疏疏落落的几位见习医生在查房，而这时候出现资深的主治医生，实属极不寻常。这是一个历史性的时刻，一组资深主治医生受召进行一场紧急的心导管检查（cardiac catheterization），超过二十名医生同时现身。我们使用一条精细的医用导管，在X光的导引下，从大腿处进入身体，并沿着动脉上行，最终到达心脏部位。检查过程中，当导管接近位于冠状动脉的目标位置时，造影剂从导管口释出，我们观察左前降支动脉是否发生了阻断。不出所料，我们找到了血栓形成的位置，确实是此处。然后我们通过右前臂上的静脉注射，为其注入t-PA。由于这是人工合成t-PA的首次使用，我们对于有效剂量的具体数字并无把握。经过讨论，我们决定先行注入20毫克，然后观察栓塞部位处的动脉血流能否得以恢复。t-PA注射完成后，我们不断地拍摄大量的成像照片，密切观察造影剂有没有冲破栓塞位置处的血管，大约十五分钟后，血流恢复了。

患者的胸部疼痛逐渐缓解，气色也开始恢复，心电图上的参数慢慢回归正常，而在手术室及其隔壁控制室里的大批医生和护士随之欢呼。我也兴奋地喊叫了起来。当时，我并不知道20毫克的t-PA剂量实际上完全不足以打通堵塞的血管，而在那场手术中，心脏动脉处的血流恢复很可能要归功于反复注射的造影剂。后来我们才认识到，对于大部分心脏病发作的患者来说，他们需要100毫克的t-PA和45分钟的平均时间来疏通阻塞的血管。医学教科书又要增添新的内容了。

几年以后，足够的数据显示，t-PA能够在绝大多数患者身上快速地溶解血栓，因此，由众多心脏病学方面的医学专家组成的FDA顾问小组决定衡量这些证据，考虑是否批准t-PA的正式应用。1987年上午的听证会评审的是链激酶（streptokinase）的上市许可，这是一种来源于链球菌的廉价溶栓药，它已经出现了近十年。在大部分意大利医院的支持下，一场有12000名患者参加的大型试验得以实施，并显示出链激酶可以有效地挽救患者的生命。相比不使用任何溶栓治疗的患者组，使用该药的死亡率下降了大约20%。静脉注射链激酶这一针对心脏病发作患者救治的应用申请，得到顾问小组全体的一致通过。下午，轮到t-PA申请的评审，与链激酶申请不同的是，针对t-PA的研究只有替代终点的数据。这些研究显示t-PA在溶解血栓和恢复血流等方面的效果都大大优于链激酶，而约翰霍普金斯大学的一项小型试验更进一步，证明了相较于安慰剂组，接受t-PA注射的患者其心脏功能恢复更佳。但没有数据直接说明t-PA可以有效挽救性命，因此，顾问小组拒绝了t-PA的申请。

t-PA拒申之后发生的事情让我终生难忘。评审会议在一个宽大的会堂举行。当时还没有移动电话，在会堂的后方有几部投币式的公用电话，我听到好几个股票经纪人此起彼伏地对着话筒大喊——卖出基因泰克的股票！基因

泰克公司（Genentech）是t-PA的制造商。《华尔街日报》后来刊出一篇评论文章，名为《食古不化委员会》（*The Flat Earth Committee*）。在这篇报道中，一家凭借技术创新而成立的生物科技企业，其研发出来的基因改造产品t-PA，因为替代终点数据不可被接受而功亏一篑。

最后，在大力度的游说下，加上更多有效防止充血性心力衰竭的相关证据被提交，t-PA终于在次年争取到了FDA的批准。但是它的每剂价格高达2200美元，而链激酶则只需要300美元，费用悬殊，且不存在相应的疗效比对数据——这需要通过循证医学实验加以论证，而显著的统计差异是其关键。t-PA的疗效证据由后续的一个欧洲试验提供，那次试验直接比较t-PA和链激酶，但二者在患者生存率上却没有表现出显著的差异。医生们感到疑惑，更快速和更有效地溶解血栓是否真的能够帮助到患者？可能在t-PA的效用结束后血块又再次开始堆叠，可能链激酶除了溶栓之外还有其他的益处未被发现，又可能t-PA的使用量不足或者使用方法有误。治疗突发心脏病的医生和医学专家都感到相当的困扰，为什么t-PA的溶栓效果极佳但最终的疗效却平平无奇？这让人产生困惑，而无需困惑的是：除非有明确的证据显示t-PA可以更好地拯救患者，否则它不会被优先使用。

直到1990年，一场代号为GUSTO的t-PA大型试验提上了日程，当先导研究给出了正面反馈之后，横跨二十个国家的41000名突发心脏病患者被列入试验，这个试验1991年开始，至1993年结束。这在当时是美国所组织和发起的最大型的临床试验。试验采用直接终点的数据，考察突发心脏病患者在接受治疗后三十天内的死亡/存活的比率。试验结果显示，t-PA的疗效优于链激酶15%，死亡率由链激酶组的7.3%降低至t-PA组的6.3%。这意味着在每100位患者中，有一位，较之使用链激酶，他使用t-PA的疗效更佳。唯一的难题是如何区分出这些能够对t-PA产生特殊反应的人群。在GUSTO试验中

我们没有找到这个问题的答案，到了今天依然没有。

* * *

数年前，我有一位在克利夫兰临床医院（Cleveland Clinic）工作的医生同事，他在年度身体检查中发现其前列腺特异抗原（PSA）的验血结果出现异常。确定检查结果无误后，他决定接受前列腺活组织检查，以进一步确认PSA数值的上升是不是由前列腺癌所引致。这并不是一项简单的手术程序：医生将用一根医用导管从生殖器的前端插入，穿过阴茎，然后用一把叫做活组织检查刀的微型钳状工具在前列腺处切取多份体积极小的前列腺组织（伴随着剧痛），以用于癌细胞的检查。结果出来之后，没有发现癌细胞的存在证据（"假阳性"的PSA），但我的这位同事还需要在来年中每隔六个月接受一次上述检查手术，以确保没有任何前列腺癌细胞成为漏网之鱼。美国国内每年有1/250000的男性被告知假阳性的PSA结果，并将在接下来的几年内接受多次前列腺活体检查，我的这位同事只是其中之一。而在美国，每年进行PSA测查的男性有三千万人。

理查德·埃布林医生（Dr. Richard Ablin）现在是亚利桑那大学的一位病理学家，他在1970年发明了PSA。四十年后，他在《纽约时报》上发表了一篇专栏文章，《关于前列腺的大错误》（*The Great Prostate Mistake*），文章写道："PSA测试的流行引发了一场劳民伤财的公众健康灾难。"我从未见过哪个临床测试的发明者会宣称自己的发明是某场公众健康灾难的元凶。众所周知，发明者往往会无限度地为其发明背书，而非相反。那么埃布林为什么要发出这样的公众健康警告呢？

前列腺癌在男性身上极为常见，其中15%以上的患者会被确诊。但是在

全部男性人口中实际上只有3%会由于前列腺癌而死亡。所以大多数情况下患者罹患的只是非致死性前列腺癌，但是即便如此，他们只要一旦确诊，接下来的惯常治疗措施都是手术切除前列腺，然后再进行放射性治疗以及其他的癌组织摘除程序。仅仅PSA测试一项就已经耗费全美国每年30亿美元的医疗支出——以及数十亿计林林总总的后续费用：活组织检查、手术切除、进一步的治疗以及由于手术并发症而产生的费用，例如小便失禁或阳痿。埃布林在其文章的最后呼吁道："医学界必须面对现实，停止滥用PSA筛查。这么做是为了节省数十亿美元的无谓支出，并解救数百万男士，免除他们继续接受那些多余而且有害的治疗。"

尽管如此，为了对癌症进行早期检测而推行的大规模筛查，却是美国医疗健康系统中广受认可的惯常做法。最近的健康建议是所有年龄超过五十岁的男性都应该每年做一次PSA检查。而虽然近期出现了一些公开争议，但针对女性的健康建议仍然是年龄40岁以上就应该每年做一次乳房X光检查。每一位50岁的中年人都应该做一次结肠镜检查，并在此后每五年复检一次。就像循证医学中的"一刀切"问题那样，我们每个人的生物构成和环境暴露条件千差万别，医学界怎么能够一概而论所有人的健康状况，认定千人一面而不加区别？

相对于男性的PSA筛查，女性需要做的是利用乳房造影术来进行的乳腺癌筛检。这种筛检方法，它的代价高低和假阳性结果的概率大小随年龄而分段。介于40到49岁的每1 000位施行乳房造影术的女性中，98人（约10%）会得到假阳性的造影结果，60至200人（不定区间源于多个研究之间参与者的人数差异）将经受非必要的活组织检查，84人不得不经受额外的成像检查，常见的是磁共振成像或超声成像。每2000位参加筛检的女性中，仅有1位是由于参与了检查而免除因乳腺癌所致的死亡。在生命的最后几十年，这

些比率数字不会发生太大变化。就算是70至79岁的年龄组，假阳性造影结果的发生率也是69/1000，额外的成像检查发生率是64/1000。过度诊断的事实确凿无疑，由此将产生多余的切除手术、化学治疗和放射性治疗；在40至49岁年龄段，过度诊断率为每千人1%到5%；而50至59岁年龄段，是每千人1%到7%。

大规模筛查反映了人口医学不顾个体间的异质差别，一味倡导非必要的医学测试和手术治疗的事实。除了制造了许多假阳性结果的数据之外，异常的乳房造影结果还会对那些不幸女性及其家人造成严重的情绪困扰，这些无谓的精神负担对当事人造成的负面影响，难以估量。

* * *

回到2003年，两位英国医生，尼古拉斯·瓦尔德（Nicholas Wald）和马尔科姆·劳（Malcolm Law）发表了一份关于“多成分药丸”的论文。一颗药丸包含6种药物：用于降低低密度脂蛋白的低剂量抑制剂；三种血压药物，剂量分别是各自单独使用时的一半；叶酸（维生素B）；低剂量的阿司匹林。瓦尔德和劳一同宣称，只要每一位55岁以上的人都服用这种多成分药丸，那么冠心病发病率将会下降88%，而中风则会减少80%。报告中还有一条引人注目的功效宣言：“它的安全性受到认可，如果广泛应用，较之其他任何单一干预措施，将会在西方世界的疾控预防领域产生更巨大的影响。”这份涉及多方利益的主张未经任何验证，充斥着纯理论的判断，它在医学圈中引起了巨大的争议。此外，建议某个岁数以上的所有人都服用一种包含6种成分的药物，这听起来让人感到相当诡异。

这个多成分的概念或许可以让人联想到氟化物在食用水供应中的投放，

后者是美国在1945年启动的大面积公共卫生工程，在总体上减少了15%的龋齿（蛀牙）发病率。虽然如此，全世界许多地方都存在着从未平息的反对声浪，这些反对者认为，食用水氟化关乎道德考量：这样的基础工程看起来就像是在强迫公众无条件地服用某种药物。当前，唯一已知的食水氟化副作用是氟斑牙，这是一种在牙齿上出现小块白斑的疾病。这看似无关紧要，但要是由于疏忽而使得水中含氟过度，牙齿将发生严重变质。这里的问题是，如果管理合理、操作得当，那么食水氟化的措施就既可以有效防龋，又不至于产生负面作用，取得适度平衡。但这些和多成分药丸有什么关系？

在瓦尔德和劳的宣告公布几年之后，多成分药丸终于量产，但是产地位于印度，因为这样一种药物不太可能在传统的制药大厂生产。临床试验在2010年提上日程，所以现在还需要几年的时间来求证这种新的人口医学策略是否有其宣称的那么神奇。或许强制施行和实行药品费用减免能够有助于提升新药的认可度，尤其是在一个服用和购买多成分药品极不流行的国家，这些措施似乎更为必要。美国可能就是这样一个国家，这里只有50%的患者真正遵循医嘱，完全按照医生开具的处方单来定时定量地买药和吃药，而即便如此，美国人民的药费支出依然是高不见顶。

如果真能成功推行，我们可能在某一天就像接受食水氟化工程那样接受复方药丸，每日食用，全民食用。（现在已经有充分的证据显示，我们的食水供应业已含有多种处方药物。）但是，把多种药物封装到一个胶囊中，剂量特殊而又固定，这种意图一劳永逸的想法显然与个体医疗的理念南辕北辙。这种做法不顾实际存在的个体差异，拒绝为每个个体的具体情况制定预防措施或者治疗方案，让每个人都服用明知带有副作用的多种药物，不仅药物可能会对不同的人产生不同的副作用，而且药物之间的交互作用也可能导致人体出现难以预料的不适症状。推广多成分药丸的方案不会尝试去关注那些针对

个人的直接预防措施或为其量身定制的治疗方案，相反，它只着眼于群体层次上才能展现出来的正面效果，这就和其他基于大众的医学取向一样，面临着各种循证医学体系下的制度流弊。

* * *

还有一点值得注意，这些基于大众的医学调查问题再多，它们至少全都遵照医学研究中第一流范式的指导，严格的操作和严密的设计一样不少。而消费者获取信息的典型途径则让人更为忧心：各式各样小型的观察研究，要么刊发于不为人知的期刊，要么来自道听途说的奇闻轶事，没有控制组、没有随机化，也没有衡量结果质量的明确标准。举例来说，一个研究中，实验组是两百个食用了两年维生素E的人，而控制组是另外两百个声称自己平时没有食用维生素E的人，前一个群体中患心脏病的人较少，因此这个研究下结论说维生素E有助于预防心脏病。这样下来，即便是非常大规模的观察研究也可能把我们引入歧途。一项询问了87245名护士的问卷显示，服食维生素E能够有效预防心脏病，降低30%-40%的患病风险。另一项5133名男士参与并持续十四年的研究也得出了相同的结论。但是，一旦维生素E的故事遭遇接连几个使用随机化、设置安慰剂控制组并具备双盲实验的试验时，观察研究所宣称的预防功能即时烟消云散。实际上，在其中一个有10000名患者参与的试验中，服用维生素E组的参与者反而显示出高于控制组21%的心脏病患病风险，让人倍感意外。

观察研究的误导不止一次。其中一个令人印象最为深刻的错误涉及针对女性的激素替代疗法（hormone replacement），这种疗法曾经以预防心脏病的名义风靡了数十年。制造激素替代药剂的主要厂商通过在医学期刊上的代笔

文章宣传和普及这种治疗手段。而当随机化试验终于施行的时候，药厂的推荐和宣传马上成为了无稽之谈。妇女健康协会（Women's Health Initiative）的试验征集了超过16000名健康的绝经女性，比较使用雌性激素配合孕激素的实验组和使用安慰剂的控制组，发现实验组女性罹患乳腺癌、心脏病和心脏病发作、中风以及高风险血栓的几率显著高于控制组——这些代价远远盖过了激素替代疗法的益处，如降低结肠癌和髋骨折的风险。比对结果如此负面，以至于试验被提早叫停——原本15年的研究在启动五六年后结束。但是这个试验在2011年又发布了一批新的分析结果，宣称激素替代疗法的疗效差异受制于女性初次接受治疗的年龄，令人倍感混乱。

现在任职于斯坦福大学的约翰·约阿尼迪斯（John Ioannidis）2005年在《PLoS医学》期刊上发表了一篇文章——《为何大多数公开登载的研究发现都是错误的》（*Why Most Published Research Findings Are False*），为医学界送来一阵学术寒战。他的结论和本书的回顾和评论不谋而合：

一、研究规模越小，研究发现的准确度就越低；

二、药物或疗法的效应越小，研究发现的准确度就越低；

三、与研究有关的利益纠葛越复杂，研究发现的准确度就越低；

四、研究领域越热门（更多科学家队伍投身其中），研究发现的准确度就越低。

近似的论调来自《纽约客》乔纳·莱勒（Jonah Lehrer）的一篇短这《真相逐渐消逝》（*The Truth Wears Off*）。科学领域中存在的重大问题是试验的重复：初次研究后的重复性实验会出现令人惊异的“趋中回归”现象（俗称“胜者的诅咒”）；研究者的期望效应；研究成果的发表偏见（只发表符合研究预期的阳性结果）。这些问题让莱勒得出结论：“即使一个假设能够被证明，这也并不代表它就是正确的。”

我不想过于消极，但是在对待任何新数据时，消费者的正确态度都应该是质疑，而不是简单的接受。不像我们的法律系统，被告在认定有罪之前都会被认为是清白的，新的科学数据或医学数据必须驳斥和超越所谓的“虚无假设”。换言之，由于默认研究假设中的预期疗效是无效的或不存在的，所以实验数据所表明的趋势必须绝对占优，才能得出使人彻底信服的证据，从而推翻默认的虚无假设。我发明了一个术语“无用文献”（litter-ature），意思是太多的医学文献（literature）充斥着误导性或假阳性的发现。统计显示，现有的3800万份公开发表的论文中，被他人引用超过两百次的仅有0.5%，而有一半的论文从未被引用，甚至在采用过往研究来做合并分析（pooled analysis）的时候，许多与待分析主题有关的论文都被排除在外。这就是我说文献（及无用文献）数量泛滥的原因。

所有这些问题都可以分别在商品名为Zetia和Vytorin的药品案例中窥见一斑。Zetia的有效成分是依替米贝（ezetimibe），而Vytorin的有效成分为添加辛伐他汀（simvastatin）的依替米贝。这些处方药有助于降低血液中的低密度脂蛋白水平。依替米贝在2002年获得许可，这一许可基于小规模（但随机化）的研究，研究中衡量的是替代终点数据（低密度脂蛋白相比下降了19%），而非直接终点指标如患病率或死亡率的减少。在给予上市许可时，FDA的假定是：无论通过何种途径，低密度脂蛋白的降低都会是有益于患者的事情。显示药物是否具有实际疗效的关键试验（以“改善”[IMPROVE-IT]作为试验代号）迟迟没有开启，现在看来，完成时间最早也要拖至2012年。.同时，2008年开始陆续有小规模的随机化研究得出否定性的结果，依替米贝无法缓解动脉斑块的堆积，此外，甚至还有迹象表明这种药物与恶性肿瘤的促发机制存在关联。媒体的报道充满恐慌的语调，彼此之间矛盾重重，而接受来自药品制造商巨额资金援助的专业组织，如美国心脏病学

学会（American College of Cardiology）和美国心脏协会（American Heart Association），则径直宣告依替米贝是安全的药物。借此，该药在美国国内的年度销售达到50亿美元。

我们该要怎么逃离这个困局？更好的研究可以给出部分的回答，但还不够。我们需要针对个体而非群体的实验数据。值得庆幸的是，人们获取这类数据的能力正在急速提升，一个新的医学时代即将来临：合适的药物，适当的剂量，针对确实需要医治的患者提供量身定制的筛查项目，正确的医生，以及合理的医疗支出。医疗服务作为一种常见的商品，其质量却一直不尽如人意。现在我们来看看怎样可以扭转这个局面。

第三章　消费者的权力崛起？

——点击与骗局

在悠长的医学史中，创新处处可见，从听诊器、X光照片到磁共振成像和机器人技术。医生拥抱每一次的技术进步，并将其用于改善对患者的诊疗和照护。而最近的迹象显示，医学的临床实践领域将会被彻底地革新，一股前所未有的创新力量正在汹涌而来：互联网。

——帕梅拉·哈茨班德（Pamela Hartzband）和杰若·古柏曼（Jerome Groopman）《新英格兰医学杂志》

在这个星球上，人类数量超过了70亿。

我们有300万名医生；
数以万计的医院；
6000款处方药，4000种诊疗程序与外科手术；
无数的补充剂、草药和替代疗法；
谁知道这是何，何时、何地、为何以及如何？

一位58岁的举止外向、身材瘦削、思维敏锐的投资家从佛罗里达远道而来，向我咨询，他的到来让我感到些许意外。前一年的情人节，他太太送给他一份礼物——一次CT心脏扫描。她在广播与高速路牌的广告中获知了这种医疗服务的宣传。当时这项服务还针对情人节特别推出100美元的优惠套餐。

但此前她的丈夫并无任何心脏病的症状，没有服用任何药物，每周至少打两场高尔夫球。可是他还是接受了太太的建议，择日去拆开那份礼物——他在一个椭圆形的机器里待了30到40分钟，直到完成了心脏扫描程序。

医生告诉他，他的钙质指数高达710，需要尽快再做一次冠状动脉造影（相当于是冠状动脉的血流动态图，用于显示冠脉的解剖形态以及可能存在的堵塞）。他依照吩咐做了检查，并发现三分之二的心脏动脉中存在多处阻塞。佛罗里达的心内科医生为他植入了5个支架（没有做压力测试，也没有其他支持植入支架必要性的症状证据），并在手术后为他安排了药物治疗：立普妥、β-受体阻滞剂、阿司匹林和波立维。

现在，手术完成的四个月后，这名患者来到我的办公室，状态相当差。他显得忧心忡忡，害怕要是身上其中一个支架发生栓塞，他随时就有可能发生心脏病。他感到极为疲累，肌肉酸痛，这些症状让他心神不宁，既无法继续玩高尔夫球，又无法进行其他惯常的锻炼。他抱怨自己越来越抑郁，性生活越不和谐。一度健康硬朗的体魄和阳光惬意的生活方式，现在都被衰弱的身体和忧郁的心情所取代。了解过这位患者状况的心脏病外科医师们都不禁会问:“这到底是为什么？”

不幸的是，这样的故事并不罕见。想想猎人和猎物：医生和医院广告，他们一手包办了大量的心脏扫描，患者每做一次扫描需要支付500美元的费用。一旦检测出现异常的指标，患者就可能要再做进一步的诊断性手术检查；如果结果呈阳性，那就需要向心肌表面的动脉管中植入金属支架。届时，心内科医生自我感觉非常好，因为他用几个支架就拯救了患者的生命，成功地防治了潜藏的严重冠脉疾病。但是观察患者的实际术后生活，却有一种本末倒置的观感。即使所有的治疗程序都顺利地实施，结果却可能适得其反，我们看到的或许并不是一个被拯救的生命，而是一个“心脏残疾”的人。

我不愿意告诉这位患者他当初并不应该接受支架手术。没错，从他带来的血管造影相片中，确实显示出有两条动脉有胆固醇堆积，但是状况并不严重。当然，现在已经不可能去移除支架，我只能够做一些安抚的工作，让他知道并没有任何真实的危险在逼近。此外，我建议他停止服用某些药物，以消除他近期的不良症状，从而再次回到健身房和高尔夫球场。

马克·吐温曾经说过："当我手握榔头的时候，我看什么都是钉子。"外科医生的手术刀就是那把声名不佳的铁榔头："一有疑虑，立即消除。"我的患者就是这种思维定势的受害者。他的遭遇已经足够不幸，但也还不是最坏的结果—— 2010 年诞生了一项支架手术的"奥林匹克记录"。一位患者的冠状动脉各处在十年内被置入了16个支架，外加旁路移植术（搭桥手术），以及28次冠状动脉造影。

医学程序的不当使用甚至滥用是一颗难以砸开的坚果。首先，医生、医院和生命科学产业处于同一阵线，在利益的驱使下，执行的医疗程序数量只增不减。阿图·葛文德（Atul Gawande）在其 2009 年的《纽约客》文章《花费之谜》（*The Cost Conundrum*）里对这种现象给以生动的描述："甚至，在他们的潜意识里，患者就是一台移动的ATM取款机。"可以肯定的是，并非所有的医疗程序均基于患者的利益。通过全美国所有的诊疗程序和外科手术施行频率统计分布图，我们发现了耐人寻味的地区差异，这就佐证了上述推断：决定是否为患者施行医疗程序，院方考虑的不仅是他们的病情和需要，还有其他的决定因素。采用地区比较的数据已经能充分说明问题，但若进行国别比较，事实则更为惊人。在法国，1000 人中有 192 位会接受冠状血管造影或者支架植入手术。而在美国，这个数字是 437，高出法国一倍以上。是法国人太谨慎还是美国人太不负责任？是因为美国人喝的红酒比较少吗？显然这并非关键。

对于这位患者来说，造成这种结果不仅起因于那些不必要的诊疗手术，而且还源于他对医疗广告的反应方式，以及接下来他给予那位医生的信任，信任对方会给出客观的医疗建议和施行适当的诊疗程序。名目繁多、林林总总的诊疗程序、外科手术、处方药、维生素、补充剂、草药、替代疗法、非处方药以及家用医疗设备，或早或晚，一个人总要面对这些形形色色的医学名词，并且必须在这片名词海洋中找到正确的航向，我的这位患者所遭遇的问题，我们每一个人迟早都会遭遇到。解决问题的关键是，患者需要拥有更大的权力和更多的知识。但我们马上会看到，额外的信息不一定能够带来权力的崛起和知识的增长。这取决于信息的类型，是狂轰滥炸消费者的商业宣传（通过新闻曝光或者直接面向消费者的广告，即DTC广告），还是消费者自己从医疗系统中细心挖掘出来的第一手数据（例如，访问Google学术搜索，或者登录那些专为某类疾病患者服务的社交网络站点），如果消费者无法最大限度地检索和利用真实的医疗信息，那么各种各样的烦扰仍会纷至沓来。

* * *

在伟哥（Viagra）、艾力达（Levitra）或西力士（Cialis）出现之前，从未有人听过什么是勃起功能障碍。当然，以前即使有人确实存在这样的问题，他们对此也是束手无策。但是现在，中年男士，尤其是那些经常观看电视体育活动的男人，无论是否真的产生这方面的功能障碍，他们都很可能认为自己存在类似的问题。多年以来，我遇到过无数的患者要求我开具治疗性功能障碍的处方药物。有趣的是，这些患者一般先通过电话提出要求，或者是在办公室来访快需结束时，等到他们的伴侣或亲友离开后，在我把他们送到走廊的时候，跟我说："嘿嘿，大夫"，这种时刻，我都会知道对方接下来想说什

么，并心领神会地把处方簿子拿出来。

自 1997 年起，处方药的 DTC 定向广告取得合法地位，除了新西兰以外，美国是唯一一个允许这一类推销手段存在的国家，广告对象不仅仅是药物，而且还包括医用装置、筛查测试和生物制剂。医药用品的营销手法已经成为一个引人注意的大型产业，现在每年的营收超过 50 亿美元。医药公司在这方面的投入产出比极佳，每 1 美元的投入，至少能产生 2 至 3 美元的收入回报。近期一项超过 1150 名成人参与的消费者调查报告称，20% 的受访者会受到 DTC 广告的影响，并主动要求医生为其开具某种处方药品。广告甚至能够创造临床症状，这种宣传手段被贴上“疾病贩卖”的标签——推送 DTC 广告，描述疾病症状，如“不宁腿综合征”或“社交恐惧症”，引导消费者对号入座，并借此制造恐慌心理，进而把成千上万的人送到医生的手里。

有大量讨论 DTC 药物广告是否合理的学术文献和专栏辩论，它们常常会区分生活方式类药物（如伟哥）和生命拯救类药物（如立普妥和波立维）。一些人主张有必要针对后一类型的药物进行知识普及，但是，一则 30 到 60 秒的电视广告，在花费大部分时间对药物美化之后，关于潜在副作用的描述文字往往一闪而过，我们很难想象，这样的信息能在多大程度上提供有意义的知识普及。

尽管许多药物的副作用都能够在严格控制的临床研究中（通过细致地观察参与者的治疗反应）被发现，但是，每当一种新药上市流通时，实际情况往往与此大相径庭。在任何年龄段上，都存在身患多种慢性疾病而同时服用多类药物的患者，这些人可能出现的不良反应，正在逐渐显现。一项医学试验可能征召数千人参加，但是一款获批上市的主流药物则可能被数百万人所使用。结果便是，那些罕见但严重、并且有可能致死的药副作用可能只会在大规模使用后才被发现。而在 DTC 药物广告大行其道的当下，一款新药将在

人群中迅速地完成大面积覆盖，以至于难以预料的棘手的药物伤害事件将陆续浮现，构成一场由药物诱发的新型流行传染病。

譬如说，一种药物有0.5%的风险导致严重的肝脏炎症，那么200位患者中就可能有1位因服药而产生急性肝炎。在测试药物的试验里，仅仅征集了400位患者，这么小的征集额，很可能这些患者中就没有肝炎患者（但实际上，现时肝炎在人群中的发病率约为13%）。那么当试验成功并且药物获批之后，大型的DTC攻势就会启动，在第一个月内20000名患者接受新药的治疗。超过100位患者因出现不适症状而被送至医院，有些甚至由于肝功能衰竭而死亡。但是，仅仅凭借现存的疲弱的监督机制，监管当局可能需要几个月的时间才能够确立起新药与致命肝炎之间的因果关系，届时，数百人已经受到药副作用的影响。多年来，社会上一直有声音呼吁监管当局应当设置一个两年的缓冲期，以限制任何新获批药物开展DTC广告活动。这个建议合情合理，但政府却没有任何实际的响应。几年前我曾经与俄亥俄州国会议员（现已是参议院议员）施诺德·布朗（Sherrod Brown）携手，向众议院提议制定禁止DTC广告的法规。这个提议在国会山上获得的回应，如同提供免费的齿根管治疗一般，应者寥寥。

DTC广告是人口医学的一个缩影。数以百万的电视观众受到电视导购节目的轰炸，其中一些人在看过广告后就向医生索要他们实际上并不需要的药物。严重过量的不必要处方，连同人口医学中各种各样的制度性流弊，一同加重了医疗资源分配不合理的局面，造成广泛而且深远的影响。

* * *

最近一名患者发电邮给我，讲述了一些他服用血压药的事情：

> “一个月前，我把各种血压药和抑制剂都停了，我想感觉一下要是不吃药，我的身体会有什么变化，同时我还吃一堆我妻子买给我的补充剂，像是牛至草、通便剂和蜂王浆等等。
>
> 今天早上，我在停药后第一次测量血压，高压 188，低压108。我想我只能重新开始服用血压药了。”

这位患者受过高等教育，明智理性并且家境殷实，但却被严重的血压问题所困扰。他以最大剂量水平服用两种不同的药物，以控制病情。几年前，他已经遭遇过一次轻度的中风。他怎么能够听信一些身心灵自然疗法医生的推介，用牛至草或黄连解毒丸（一种中国草药）来代替原本的药物，把自己推向中风或心脏病发作的危险之中呢？而蜂王浆？“提取自保育蜂腺体的高度复杂物质，密封于软胶囊内以保证功效的稳定”。这样的描述荒谬吗？

我想这并不荒谬，因为补充剂和草药的使用量正在不断地扶摇直上。在美国，用于维生素、补充剂和草药的自费支出每年现已超过300亿美元，而全球范围内是每年600亿美元。相较于第二章内概述的循证医学流弊，这些产品的问题是缺乏药效试验，而如果进行测试，那问题则变为缺乏药效。2011年《经济学人》综述这个问题并总结道：“几乎所有的替代医学都是在胡说八道。”这份综述反复提到“这个产业里95%的产出都是噱头，”提供给大众的无非是安慰剂效应，“替代医学工业的出色之处只在于其安慰剂分销服务”。迄今为止，唯一一次证实保健食品具有疗效的随机化严格试验是检

测氨基葡萄糖对膝关节炎的舒缓效果。结果显示，它对减缓疼痛和恢复活动性等方面存在显著的疗效，但问题是，现在市面上有数百种不同的氨基葡萄糖制剂，而且它们的指示服用剂量也各不相同。而这些问题还只是冰山一角：据记录，天然药品综合数据库中的膳食补充剂数量已经超过54000种。问题是，这些补充剂食品是否真的有效？哪一些有效？什么剂量水平下有效？

那么接下来我们考察所有的维生素和草药，就像是上一章里看到的维生素E的案例，它们被认为可以提供巨大的健康功效，但是只要遭遇严峻的考验——随机化的安慰剂控制组试验，它们的把戏就会立即被揭穿。补硒能防治前列腺癌，圣约翰草治疗抑郁，银杏改善记忆力，紫锥花属预防感冒——这些效用都不存在。同样的状况发生在维生素B上，例如叶酸（B9）和维生素B12。一项12000人参与的试验发现，每一项检测指标——包括心血管不适和癌症的发病率，都在维生素B组中得到更坏的数据——正如维生素E和各类抗氧化剂的表现那样。维生素D的故事在近年来热闹非凡，但是当一项5504位七十岁以上女性参与的澳大利亚试验的结果公布后，这份热闹迎来了当头一棒。讽刺的是，那些随机分配到维生素D的受试竟然较之安慰剂组的女性出现了更高的跌倒率和骨折率。尽管美国国家医学院2011年的一份报告已经澄清了坊间传言的“悄无声息流行病”（因维生素D缺乏而导致），并且找不到可以证实维生素D在癌症、糖尿病和免疫功能紊乱（例如多发性脑脊髓硬化症或心脏病）等方面存在预防疗效的任何数据，但是，消费者在网络上的相关议论仍旧热力不减。美国国家医学院针对维生素D的血浓度推荐水平是50nmol/L（毫微摩尔/升），这个数字引来了强烈的非议，反对的声音认为能够支持这个推荐阈值的数据相当有限（正如第二章所综述的那样，这也是一个人口医学流弊的鲜活例子）。即便如此，维生素D在2009年的销售额还是超过了4.25亿美元。

更多的例子比比皆是。含有Omega-3（鱼油）的保健食品现正风靡一时，人们普遍认为它有助于消解血液中的甘油三酯。但是目前为止唯一的确凿证据，来自经过重复性验证的随机试验，表明鱼油仅具有预防心脏病发作的功效，并且只对曾经发作的患者有效，而更近期的试验数据甚至开始质疑上述断言。大部分消费者都不了解鱼油的负面作用，包括肠胃不适、低密度脂蛋白的增加以及血液稀释作用——如果和稀释血液的处方药物一并使用，将有可能造成受伤后血流不止的状况。

通过注射及通过胶囊服用睾酮补充剂的男性人数多于以往的任何时期。这可能是DTC广告铺天盖地袭来的宣传结果，这些广告诱导观众进行自我诊断，进而对号入座地判定自己患上了勃起功能障碍。但是无论真正的原因是什么，当前的问题都是严重的。近期一项关于六十五岁以上男性服用睾酮胶囊的随机研究显示，这些男性突发心脏病和心血管疾病的风险是一般人的四倍。很少有医生会主动告诉他们的患者这类风险。在我的男性心脏病患者中，有相当数量的人正在服食或注射睾酮制剂。但除非我特别询问，他们并不会提及这一点。而当我告诉他们睾酮成分将对他们的心脏产生负面影响时，他们无一例外地感到相当惊讶。

防晒用品的情况也同样不容乐观。最近，我的妻子（一名典型的明智消费者）让我关注到了这类产品。它们不仅没有很好地预防皮肤癌，而且某些产品还可能是实际上的癌症帮凶。美国环境工作组织（Environmental Working Group）是一个非盈利的消费者自助组织，每年都会刊发关于防晒用品的报告。在第四份年度报告上，他们检测了500款市面上的沙滩与运动两用防晒产品，发现只有39款（大概8%）产品符合安全有效的标准。出现这种状况的一个主要原因是，防晒产品历来以防晒指数（SPF）来衡量其阳光防护能力的高低，而防晒指数仅仅针对中波紫外线（UVB）的防护。可是，当前并没有估

定长波紫外线（UVA）防护能力的任何标准，而美国大部分防晒产品中都没有（或只有极微量的）长波紫外线防护成分。负有防晒产品监管责任的FDA自从1978年以来就没有修改过这方面的规定。

请注意，涉及长波紫外线防护成分的规定之所以缺失，其中一个原因是来自于防晒产品制造商所施加的巨大压力，包括强生（露得清）、默克-先灵葆雅（水宝宝）、宝洁（玉兰油）以及巴黎欧莱雅。有趣的是，含有可靠长波紫外线防护成分的欧洲地区产品已经推行多年。反观美国，如果我们进一步深入观察，还会发现许多防晒产品（41%）含有某种配方的维生素A，即棕榈酸视黄酯，这是一种与皮肤癌有关的物质。尽管没有随机化研究直接支持“防晒产品引致皮肤癌症”的推断，但是，防晒产品的广泛使用伴随着基底细胞癌和黑素瘤的发病率上升，这样的医学观察结果，加上基于生物学合理性①的推理，我们有理由得出“防晒产品可能致癌”的结论。2011年中期，FDA终于颁发了针对防晒产品成分要求的新规定。

当我的妻子拿出一管“露得清轻透无感防晒乳”出来的时候，我意识到防晒产品的问题多么的迫在眉睫。这款产品上声明“广谱UVA/UVB防护”，可事实上它已经在多次长波紫外线测试中检验失格。但是让人真正大开眼界的是，我发现这管乳液的正面印上了美国癌症学会（American Cancer Society）的会标，以及一句“有助于预防皮肤癌”的文字。为什么美国癌症学会的会标可以印在露得清的产品包装之上？底部有一排字体极小的说明文字：“美国癌症学会（ACS）与露得清一同致力于推广皮肤癌的预防，倡导防晒产品的使用。美国癌症学会并没有为任何特定的防晒产品背书。露得清向美国癌症学

① 生物学合理性（biological plausibility）是指观察到的现象作出因果联系的判断要符合已经存在的生物学或医学知识。

会支付了一笔使用版税，以便使用其会标。”

许多同类产品都存在着类似的标签声明，除此以外，鉴于FDA并不监管草药类的补充剂，现在有越来越多的关注投向了这个领域。最近，在40类草药类补充剂中发现有16种经测试存在超过合法剂量的杀虫剂成分，同时还存在着虽然未达警戒线水平、但仍然使人担忧的重金属元素（如镉、汞、砷）浓度水平。另一个研究显示，来自300家制造商的2000种膳食补充剂中，超过1/4的产品的实际有效成分大大低于其宣称的含量。而且这些草药食品还会与传统药品产生不可忽视的相互反应。例如，圣约翰草和常见的稀血处方药华法林同时服用的话，前者会干扰后者的药效。但是绝大多数患者都不了解这些相互作用，而且由于担心传统的医护工作者可能存在偏见，也不太愿意让医生知道自己正在服用保健食品或草药。（更糟糕的是，只有2%的医生会花时间询问患者是否有食用这一类补充剂。）即使存在这样那样的风险，美国人仍有超过一半的人食用各种维生素补充剂，超过25%的人食用草药类的补充剂。

我当年在俄亥俄州及密歇根州行医坐诊的时候，如果在来访结束时医生没有为其开具处方，患者将会感觉缺少了一个环节，这种现象在当时相当普遍。可是到了2006年末，我来到加利福尼亚州工作时，却发现一种截然不同的就医态度：处方药，可免则免。两相对比，差别明显，但是这前后两地的差别，并不仅仅是地区差异。我在加州的经历是一个时代的标志。对于传统医疗体系，消费者的不信任感与日俱增——不信任医生，更不信任药厂。消费者在行使他们的权利，积极主动并独立自主地搜寻各种自然疗法，这些疗法也会有其宣传手段，但并非经由DTC电视广告宣传。相反，一些电视医生如安德鲁·威尔医生（Dr. Andrew Weil），则广受消费者的信赖。威尔医生推荐使用自然疗法类的草药和补充剂，并兴致勃勃地建议消费者通过其官方

站点进行购买。甚至连梅蒙特·瓯兹医生（Dr. Mehmet Oz）——一位因奥普拉脱口秀而闻名的电视医生，现在已经有了自己的电视节目，并且著有数本"怎样去做"（how to）系列的书籍。我与瓯兹十分熟悉，对他极为敬重，但是，竟然连他都在吆喝维生素和补充剂的食用，并且其宣称的疗效远远超出已有数据的支持。这些营养产品的深入民心，至少从一定程度上反映了消费者反抗传统医疗体系的心态。无论这种态度是对是错，它都是消费者权力逐渐崛起的标志。

作为患者或其家属的消费者正在转向各种类型的替代疗法——大约40%的美国人尝试过某种形式的替代医学，这显示出了消费者的不信任情绪和抵抗精神。大部分医生都在替代医学面前表现出怀疑的姿态，这些替代医学治疗包括：针灸、生物反馈、灵气疗法、顺势疗法、脊椎按摩师的手法治疗、芳香疗法、催眠、阿育吠陀以及更多各式各样的辅助医学。一位医生为这些各色疗法贴上"江湖医学"的标签。近期发生了一件特别的事情，强化了对于替代疗法的怀疑论调：西蒙·辛格（Simon Singh）是一位英国科学家和科普作家，他写了一本关于替代医学治疗的书，书名叫《把戏还是治疗》（*Trick or Treatment*）。这本书挑战了那些脊椎按摩师的疗效声明，质疑他们治疗儿童哮喘的实际能力，并因此而接到了英国脊椎按摩协会（British Chiropractic Association）以诽谤为名的控告。辛格耗费了两年时间，支付了数额庞大的应诉费用，最后总算胜诉。很明显，写作这本书的赌注巨大——无论是经济投入还是医学辩论，都胜负难测。同时，这件事情提醒我们，必须厘清某种替代治疗方法究竟是夸夸其谈，还是真的具有积极的功效。

我的亲身体验或许更具启发。在我的妻子苏珊和我搬到圣地亚哥之后没多久，她就不得不承受一场意料之外但却相当紧急的子宫切除术。当知道可能患上了晚期的播散性子宫癌时，她吓得目瞪口呆。紧接而来的就是失眠，

甚至之前从未曾有过高血压历史的她，震惊之中血压也飙升至收缩压180毫米汞柱的水平。

当时我作为心内科医生在斯克里普斯研究所工作，那里是顶级的综合医学中心。我绞尽脑汁想尽办法，走遍整座医院，寻找是否有类似生物反馈那样的治疗手段可以帮助苏珊舒缓她的焦虑。我感觉自己像是一个无神论战士，但却在散兵坑里虔诚地祷告。最后我真的找到了一位在斯克里普斯工作的治疗师。第二天，苏珊前去接受了大约30分钟的催眠治疗，以放松身心。当我在苏珊刚刚结束治疗见到她时，我看到了一个迥然不同的人：情绪平静，并且对于几天后的手术感到完完全全的安心无忧。另外，她还获得多卷意象引导磁带，通过聆听以获得放松，尤其是晚上的时候。我永远不会忘记，当她坐在轮椅上被推进手术室时，她向负责手术和麻醉的医护团队投以的笑容和自信。

手术后，她疼痛难耐，再次精神紧绷，而这一次我有机会目睹到了催眠治疗的全过程。还是上次那位治疗师来到她的床前，当时她正处在焦虑之中，收缩压也飙高至170毫米汞柱，但是刚一进入催眠状态，我看到她的血压跌至120毫米汞柱，又回到了平静和放松状态。这真是让我大开眼界。随机试验显示，生物反馈、针灸、催眠以及意象引导都具有显著的效果。例如，前两项技术能够控制或调整升高的血压，尤其是在血压轻度飙高的情况下。这些技术还能为许多人降低偏头痛的频率和强度。利用轻柔音乐以控制呼吸、放松身体的意向引导磁带，能够帮助心内直视手术患者进行术后恢复。还有研究显示，生物反馈是有效的补偿治疗，能够帮助大小便失禁的患者进行括约肌控制练习，从而高效地介入一部分个体的恢复训练之中。所以，虽然支持草药和补充剂的试验数据相当有限，但是也有一部分锚定某些“触碰治疗”的出色研究，表明了在特定条件下这类介入手段的有效性。

这个小节开头处所引用的电邮，反映出患者由于心绪不宁而产生的现象——不遵医嘱。当前已有无数的研究记录表明，只有50%的患者切实地遵循医生开具的处方计划。这并不是说刚好有一半患者不遵照医嘱，而另一半则完全遵循。实际上的边界并没有这么泾渭分明，同一名患者也可能存在遵循或不遵循医嘱的时候。让人意外的是，是否遵照医嘱与受教育水平或智商的关系相对不大，而且这种现象与社会经济地位也没有明确的关联。基数如此之大的消费者群体不遵医嘱，其理由与处方药的价格高低也没有明确的关系，此外，处方是否为专利药也不存在显著影响，大多数情况下专利药的服用成本高达200美元/月，而非专利药也与之相差无几。近期一项调查或许能够提供合理的解释：2010年，《消费者报告》(*Consumer Reports*)进行了一次针对DTC反应的调查，数据显示大约70%的消费者认为药品公司对医生开具何种处方拥有巨大影响，而多于80%的人则相信医生能够从特定处方药中得到回扣，还有超过70%的人担心医生收受酬金，在患者不知情的情况下为药品提供推荐或者扮演其代言人。

* * *

医疗程序就像是某种产品，会受到它们的发明者的极力推荐，甚至在批准手续完全缺乏的情况下。最近几个月，我有两位熟人的家人出现了多发性脑脊髓硬化症(MS)的疑似症状。我把他们都转荐给了位于三藩市的加州大学的一位同僚斯蒂芬·豪泽医生(Dr. Stephen Hauser)，他在我眼中是MS领域的顶尖权威。豪泽医生为他们各自制定出详细的诊疗方案，但是这些方案的每日实际施行则是由患者所在地区的神经病科医生来负责。

从我的角度来观察MS治疗的现状，当看到创新型的“静脉疏通程序”

时，我感到某种程度的惊骇，这真是一个时代的标志。意大利费拉拉大学的保罗 · 赞博尼医生（Dr. Paolo Zamboni）发明了一种“解放程序”，他使用气球来撑大颈部和胸部的静脉，这些静脉的功能涉及脑部血液的回流。一般认为，MS 患者的颈部静脉更可能出现血管收窄。赞博尼医生声称，他在 109 位 MS 患者身上 100% 地发现了静脉阻塞，但是在 177 位没有 MS 的患者身上静脉阻塞的数字则为零。尽管这种现象已经广受证实，但是它并不必然支持“撑大静脉将有助于疾病治疗”的论断。事实上，针对 MS 的科学研究已经强有力地表明，疾病的生理基础是免疫系统对神经组织的自体攻击，而非脑部静脉的血流缺乏。但是，不理会任何真实的科学证据，静脉疏通程序还是在互联网上逐渐风行了起来：接受治疗程序的个体出现在了 YouTube 上的推荐视频里或者程序演示中；在 Facebook 中，有五百个团体组织了起来，开设了关于慢性脑脊髓静脉功能不全的讨论组；而“解放套装”的广告也活跃于印度、波兰、约旦和保加利亚。甚至有一位斯坦福大学的教授也施行了许多此类手术程序，并扩大了“解放”的力度——在静脉中使用支架，但有一些接受手术的患者却产生了严重的并发症，例如脑出血。

患者组成的拥护团体向多发性硬化症学会（Multiple Sclerosis Society）施压，要求该学会为这类医疗程序的研究提供资金支持，因此，小型的随机化研究正在进行之中。2009 年，加拿大最佳报纸之一的《环球邮报》刊发了一篇深度报道，报道内容是解放程序的戏剧化疗效，同时，CTV 电视网的节目 W5 把慢性脑脊髓静脉功能不全的治疗形容为“针对渐进弱化最严重的疾病的革命性治疗方案，它能够帮助 MS 患者摆脱终生的疾病困扰。”2011 年，《科学美国人》上一篇名为《YouTube 疗法》（*The YouTube Cure*）的文章，强调了这是第一例互联网推动的流行性医学程序，这一事件阐明了“社交媒体改变医学实践的力量不断成长”，利害参半。更近期的研究表明，MS 中的静脉阻

塞是疾病的一个结果而非其原因，只有25%的MS个体出现阻塞的状况，尤其是那些已经罹患病症一段时间的人。还需要几年时间，我们才能知道这种牵强的治疗具有何种价值，但是与此同时，这个例子可以成为一个研究互联网危险性的极好例子——网络能够以前所未有的方式，被用来大肆炒作未经检验的医学程序。

还有许多关于医学程序的例子，这些程序从未被正式批准，但却能够被大力推广。它们的流行模式相当引人注目，猎人-猎物关系是其突出特征。第一步是渐进弱化症状的确诊，大量患者因此而感到绝望，他们不信任既存的疗法，认定自己的身体机能将不可避免地衰退。多发性硬化症就是一个完美的猎物目标。而肌萎缩性脊髓侧索硬化症（ALS，又称路格瑞氏症）是另一个。2010年，《60分钟》利用隐藏摄像机曝光了一个骗局，这个受到大力推广的骗局名叫干细胞项目，吸引美国的ALS患者前往墨西哥进行治疗。

回到1990年代末，心力衰竭是另一种让人感到绝望的病症，这时相应地出现了名为“巴蒂斯塔手术”（Batista procedure）的外科手术治疗。它在新闻杂志类的电视节目《20/20》上魅力登场。兰达斯·巴蒂斯塔医生（Dr. Randas Batista）是一位巴西心脏外科医生，他发明了一种手术操作，为那些患上重症心力衰竭的患者移除数量显著的心脏肌肉。在《20/20》节目里，他骑乘马匹纵横巴西各地，并伴以多位患者的种种证言和推荐，在经历大范围的心内直视手术（open heart surgery）后，这些患者的生活质量和身体机能都得到了奇迹般的复原。但是这种手术操作缺少清晰的基本原理，缺少控制组，缺少权威部门的认证和批准。最终，当医学界对其进行彻底的研究时，它被贴上大大的失败标签——这种手术只会加速患者的死亡。“缝补”主要泵血腔室（左心室）的构想获得了国家卫生研究院（National Institutes of Health）的大额资金支持，开展代号为STITCH的随机化试验，以验证大范围的心肌切除或“再

塑”的手术操作，试验显示出完全无益的结果。幸运的是，巴蒂斯塔的潮流发生在互联网广泛普及之前，这一缺少有效证据的手术操作幸而没有被大量施行，所以只有很少的医疗中心和患者受到有害的影响。

* * *

我想讨论的患者权力崛起的最后一个重大方面是，可能被称之为自助医疗的技术和产品。大约二十年前，一家初创公司的管理层来到我的办公室，告诉我他们将要为消费者制造自动化的外置除颤器（AED）。我当时认为他们的计划是绝对的莽撞行为。普通人怎么可能知道利用何种方式、在何种时刻为某人进行一次高能量（高达400焦耳）的电击？作为多年来在医院环境下参与过无数次“蓝码”（医疗急救代码，代表心脏衰竭或呼吸衰竭）心搏停止复苏抢救的医生，我无法想象消费者在家中拥有除颤器是一个明智的选择。他们怎么知道进行电击的合适时点？他们会由于误操作而触电吗？这种唤醒昏迷个体的方法让人瞠目结舌。

我并非唯一的怀疑论者。第一例AED使用记录可以回溯至1979年，但是几乎过了二十年这种装置才开始在公众领域受到广泛应用，而到了2000年，大型连锁药妆店CVS开始销售AED，但是购买则需要医生处方的证明。结果AED的表现异常出色，它有几近“傻瓜式”的操作方式，而且购买装置时将配备关于机器每一步使用的语音指南，甚至还有为聋人或听障人士专门设计的版本。如果AED可以在第一分钟内被使用，心搏停止患者（心室颤动所致）被成功复苏的几率将接近90%。可不幸的是，大多数发生在家中的心搏停止都是在当事人入睡后发生，其伴侣或家人对此毫不知觉，所以很难说何人应当购买一个此类装置。此外，已知患有心脏病或者之前已有心室颤动

历史的患者，通常也已经在体内安装有内置的除颤器。

但是，我在这里还想提到关于AED的两位特殊的患者。一位是极富魅力的投资银行家，在他39岁时，遭遇了一次心脏病发作。他有突发心脏病的家族史——其父亲在45岁时也有过同样的遭遇。他缺少运动，矮胖结实，但也没有明显超重。我给他做了一次成功的动员谈话，而他也在谈话后开启了新的生活模式，大量减重，并遵照执行一套持续性强的严格运动计划。他频繁出差，但一直很注意在所到之处进行心脏锻炼。在2005年的一个秋日下午，他突然在健身房里的跑步机上跌倒。那里没有AED，而在医护人员到来时，他已经去世。当他被送往医院途中时，不断进行的心脏复苏术毫无效果，他的妻子致电于我，疯狂地寻求急救建议。但当时我只感到彻底的无奈。

第二位并不是我的患者，而是一名媒体政论节目偶像——提姆·拉瑟特（Tim Russert）。我曾经在楠塔基特岛的机场见过他一面，当时我意识到他严重超重。我走过去向他打招呼，并表明我是他的忠实粉丝，他很是温暖与友善，尽管我只是一名全然的陌生人。

2008年6月，拉瑟特先生身处曼哈顿的NBC工作室，他的心脏突然停止跳动。事发前几周他刚刚把父亲送往疗养院，那时正值总统选战的密集报道期间。意外发生的数周之前，他还做过心脏压力测试，没有发现任何异常。他当时58岁，严格服食抑制素和高血压药物。那天上午，他在工作室里倒下时，身旁的人没能找到AED。事发后17分钟医护人员来到，大约那时，工作室里的AED也找到了。医护人员为其进行电击急救，但已经太晚了。

两个事件都在提醒我，我是怎样一度认为“向作为非专业医护人员的消费者进行除颤器应用的普及”是一个差劲的构想。但是现在我的看法发生了

一百八十度的转变，我觉得这些死亡的悲剧是可以避免的。拉瑟特的事件至少能成为雇主和公众的重大教训。但是，非专业人士利用自助除颤器拯救另一位非专业人士的潜在可能，这仍然是公众医疗主动性的进步标记。

家居医疗并不限于紧急需要。事实上，它能够为日常医疗场景的简洁化扮演重要角色。以药物华法林为例，这种药物的服用相当麻烦，因为它需要每一到两周进行一次血液测试，检查血液的黏稠度。但是每年有超过2000万剂这类药物的处方开出，大部分是给予因心房颤动而心律失常的患者服用，以防中风；或者是给予装置有机械心脏瓣膜的患者；再或者是给予出现显著血凝块的患者。可如果血液变得太过稀释，那就会产生受伤后血流不止的高危风险。但如果不够稀释，血凝块将会堆积。这其中存在一条需要好好把握的平衡线。毋庸置疑，这使得华法林成为一种每个人都讨厌的药物。此外，它还有个别名叫做杀鼠灵。大部分情况下，患者会前往医疗门诊或医学实验室进行抽血。但现在有很多患者拥有了家居装置，当他们出行时，这些装置也便于携带。这不仅为患者带来便利，而且还有研究显示，相比于必须前往门诊或实验室，自我测试能带来更好的血黏度调控。

这只是家居医疗测试的一个例子。家庭医疗测试从1970年代开始急速发展，而当时的家居早期妊娠测试（EPT）已经大行其道。从EPT，到血糖检测或血红蛋白A1C检测，再到血胆固醇和甘油三酯，继续到HIV自我测试，自助医疗的发展步伐从未停止。我的父亲患有胰岛素依赖1型糖尿病，他在青少年时期确诊，并在49岁时因视网膜病变而失明。我的父亲根据家居辅助测试来控制糖量的摄入以及胰岛素的剂量使用，在我的成长过程中，我看着这些测试技术的进步和变化。当我还是青少年时，他使用尿液测试片；当我上大学和前往医学院后，每次回家时看到他使用的是提供高准确度血糖读数的手指棒。毫无疑义，这都代表了自助式糖尿病调控技术的显著进步，而且其

发展进程还远未停止。

* * *

基于截至目前的讨论，患者阶层的权力崛起让人感觉喜忧参半。药物、补充剂和医疗程序的广告可以引发严重的负面结果，但是另一方面，患者得到了怎样使用治疗、使用何种治疗的选择能力，这又能够产生巨大的效益。其次，而且更重要的是，上述等式中的重要问题是信息的质量——这些信息赋予消费者选择能力，让他们有机会作出明智的选择。我们现在来看看信息是如何投向消费者，而消费者又将怎样利用它们，以及怎样才可以促进两种信息流向模式都发挥出最大的正面效能。

能够在网络上获取丰富的信息，这深具变革意义。WebMD.com，health.nih.gov，healthfinder.gov，intelihealth.com 以及 mayoclinic.org，各种网站上的健康信息，其资讯和数据所覆盖的患者数量是惊人的。单单 WebMD.com 的每月独立访客就超过了 8000 万。10 位美国人中就有超过 8 位在网络上查询与健康相关的问题。来自疾病控制与预防中心的最新数据显示，过去一年中有超过 50% 的成年人在互联网上搜索健康信息，而每个年龄段中女性的人数都超过了男性。超过 20% 的成年人曾经在网络论坛上发表过有关健康护理的话题。

今时今日，患者会带着一系列摘自网络的医学问题来到我的办公室。许多新患者会在网上搜寻关于我的信息，他们对我的了解远超乎我的想象。他们查询药物信息，以便掌握服食药物可能产生的副作用。（这样做有些不妥，因为即使是普通常见的药物都有超过 70 种的潜在副作用。）他们对自身病情的知悉程度较之过去高出许多，即便只是与数年前相比。这是一件好事——是在正确

方向上迈出的有意义一步。

然而，这一步尚未踩得足够踏实。我在这一章里反复强调，信息常常可以带来不良结果，对使用信息的患者造成误导甚至危险。问题之一是信息传播网站的资质。深入挖掘某个网站的内容之前，人们需要注意几个背景要点：网站的宗旨、主办者、管理层、信息的来源以及内容的更新频率。消费者应当时刻警觉猎人-猎物的动态逻辑。医生和记者都在越来越多地把注意力投向健康信息网站（如WebMD）与药品工业的互动。常见的情况是，消费者在阅读某种疾病信息时，相关的药物广告将出现在该页面之中。我们已经看到，许多补充剂公司都在利用这种方式铺设他们的产品广告。即使是浏览有节制的、信誉良好的、值得信任以及界面友善的网站，保持质疑态度来面对阅读到的所有信息都是值得称许的做法。

举例说明，让我们来考察一下两大类疾病的信息现状——心脏病和癌症。美国心脏学会的网站上，提供给消费者的信息已算是相当优良，但它们没有发挥指引作用，而且也不是最新的信息。该网站上有许多提及波立维和基因型检测的文字，但你却找不到介绍这些药物和诊疗技术的片言只语。而美国癌症学会呢？这个组织许可露得清防晒乳使用他们的会标，而露得清却是一款没有通过任何防晒测试的产品。伴随其标志性口号“癌症患者生日时刻的笑容就是我们的前进动力”，癌症学会的网站呈现友好的用户界面，并针对所有类型的癌症及其治疗，提供全面的信息，但却只有相对低频率的信息更新，新型癌症治疗所取得的显著进展在此也是无迹可寻。另一个主要的癌症网站是cancer.net，由美国临床肿瘤学会创办。那里有一些实用的便捷信息，以及配色得当的点击按钮，这个网站作为美国癌症学会站点的互补信息源存在。与之相比，美国政府针对这两类疾病所提供的网站，国立心、肺、血液疾病研究所（National Heart, Lung, Blood Institute，NHLBI）和国

立癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）均难以使用，浏览所得的信息虽然多少有价值，但也存在更新不足的问题。通常情况下，维基百科值得一查，它的信息以一种直截了当的当时呈现，但是各种疾病研究进展的更新速度不一。

消费者健康权益组织如“大众公民”（Public Citizen）、“消费者联盟”（Consumers Union），以及患者支援团体例如AdvoConnection、My Nurse First和Patients Not Patents，这些组织近年来的影响力都在持续上升，地位日益重要。许多这种类型的患者权益组织其创建初衷是专门致力于如乳腺癌、结肠癌和帕金森症患者的关怀与康复。它们的网站——全国乳腺癌联盟、全国结肠癌联盟以及帕金森症研究基金会，同样提供有实用而独立的信息。还有致力于资助罕见疾病研究（如淋巴管平滑肌增多症、杜兴型肌营养不良症、囊肿性纤维化病以及亨廷顿舞蹈病）的患者组织，这些组织支持基础研究和临床研究，以便更好地理解和治疗特定的病症。

幸运的是，另一个层面上更有帮助的互联网信息出现了，其牵引力正在增强——社交媒体式的健康网站。具有整体属性的社交媒体网站如推特和Facebook有助于健康相关信息的众包建设。实际上，近期有一个事件《Facebook拯救了我儿子的生命》（*How Facebook Saved My Son's Life*），这是一名母亲的记录，叙述了她的一位好友把她儿子的病情照片发上网络后，她才得知儿子患上了危及生命的川崎氏病的过程。除了信息传播和建设，互联网高速公路还为专业的社交健康网络铺设好了基础。在这些高度互动的在线站点，消费者相互教导。这填补了存在于医学环境下的信任缺失（一份2011年的民意调查显示，接近1/3的互联网用户不会与他们的医生分享健康信息），这些网络互动的正面效应是：身患相同疾病个体间实现电子连接，在同年龄同性别的圈子内，人们能够为彼此提供不可估量的情感支持。

其中一个最引人注意的网站是PatientsLikeMe.com，这个网站面向所有类型的慢性疾病患者。登录网站，惹人注目的是能看到服用某种特定药物的患者数量（有时高达3000人甚至更多），以及长串的病情指征、副作用类型、服用剂量以及网络社区中的个人建议。CureTogether.com瞄准了超过500种不同的病情，启动了一些有趣的临床研究，例如偏头痛患者对于药物的反应。网站于2008年发起，帮助人们“利用匿名的方式追踪和比较健康数据，更好地理解自己的身体，作出更明智的治疗决定，并为疾病研究提供数据。”DiabeticConnect.com拥有接近300000名注册会员，每个月超过100万独立访客的流量记录。人们应该注意这些网站的资助来源：许多关注糖尿病的网站看似要么由药品公司赞助，要么就是由这些公司所创建，而PatientsLikeMe曾被叫停其面向药品公司和第三方机构的去身份化会员数据销售。还有许多其他的健康网络站点正在涌现，会员数量急速增加，例如Inspire.com，拥有不同的病患群体面向和盈利模式。尽管发展道路上有各种阻碍，社交健康网络的快速、庞大的成功正在概念化地确证Web 2.0模型的多个特征——协作、交互以及伴有P2P生成内容的虚拟社区。同我的患者以及许多使用这些资源的个体进行讨论，促使我得出结论——已经有一大部分的网络用户认为这些网站不可或缺了。

* * *

每一周都有朋友、患者或熟人请我为某种特殊病情推荐合适的医生。这变成了我拥有的其中一类最具特权的信息。服务于克利夫兰临床医院的五年期间，我频繁地与成员60人以上的医院董事会联系，这些董事志愿贡献时间和精力，经常见面以便优化健康支援系统的运转。执行董事委员会是其下属

设置，拥有接近20位董事，他们每月会面，并且定期召集以商讨特殊支持事项，如财务支持、人际协调和编订指引。我曾经询问过他们，他们大部分人都在各自的公司里有着CEO头衔或资深管理层职位，自身工作已经忙碌非常，但为什么还会愿意奉献那么多时间从事这些志愿工作。我总是得到相同的回答："以防万一我或我的家庭成员有一天患病却求助无门。"他们把志愿工作视为一份健康保险单，以利其获得VIP服务，尤其是在需要的时候能够找到正确的医生。

在信息时代下知悉哪位医生是最佳选择如此困难，这看似有些讽刺。毕竟，《美国新闻与世界报道》不是自从1990年代早期就开始借由医学专长来为医院进行排名了吗？然而，排名的基础存在争议，占优因素是"声誉得分"，源自某类专长范围内相对有限的医生样本。其他度量标准包括死亡率，经由患者病情的复杂性作统计校正；收治的患者数量；护理人员的配备水平和医疗中心是否属于可以吸引高素质护理聚集的磁性医院；技术得分；以及患者服务得分。

最近一项研究，分析了美国顶级的心脏医院（基于该杂志的排定）的医疗质量，详细数据调查后的结论是："若干来自《美国新闻与世界报道》的顶级医院并未做好为其心脏病患者进行循证基础上规程明确的照护。与此同时，有许多知名度较低的医院却严格遵照全国通行的循证指引来为其患者提供心血管照护。"所以，除了让医院利用其医学专长来作为夸耀资本，所有这些医院排名到底意味着什么？

坦率地说，那些排名的意义确实不大。马尔科姆·格拉德威尔（Malcolm Gladwell）为《纽约客》撰写了一篇文章《事物的秩序》（*The Order of Things*），当中他把《美国新闻与世界报道》的排名称作一个自我实现预言。他指出，《美国新闻与世界报道》主要依赖于声誉得分："但是声誉排定的结果仅仅来

自一些身份层面上空泛而易见的表面特征，譬如历史、媒体声望度或医院建筑的优雅风格。这些都是偏见因素。”我在克利夫兰临床医院的那几年，医院是《美国新闻与世界报道》排名表上老年医学领域的前10强，但事实是我们甚至都没有一个老年医学部门！这说明了杂志过于依赖主观知觉和声誉得分的现象，感性判断越过了现实情形。此外，众多研究也显示，以突发心脏病诊断结果作为衡量标准，排名顶级的医疗机构和排名40以外的医院之间，缺少实质意义上的区别。

尽管如此，这些年复一年相差无几的排名结果，却成为大规模市场推广运动的基本内容，地区性的电视商业广告，高速公路、机场等繁忙交通枢纽处的广告牌，直邮广告，以及电台、杂志和互联网上的宣传。仅从营销目的而言，就算在50家机构中排序第48也不会构成实质上的不利——只要广告语写成是“美国最佳医疗机构之一”即可。

其他提供排名的代理机构，如汤森路透公司（Thomson Reuters），在2010年将斯克里普斯健康研究中心划定为美国十大健康支援系统之一，与马约诊所（Mayo Clinic）并列。顶级名单中的数家其他机构没有出现在《美国新闻与世界报道》的排名之中。不像《美国新闻与世界报道》，汤森路透并不使用声誉得分。它的度量标准是风险校正后的死亡率、并发症数量、医院的重复收治率、住院时长，以及患者对医疗服务的评定。所有这些数据都能够在公共数据资源中获取。《美国新闻与世界报道》排定的十大“美国最佳医院”中，有8家缺席汤森路透的前十名单。

总体来说，较之任何社区医院，拥有特定专长的顶级排名医院都具备了更高密度的优秀医生，这样的判断是合理的。但是，每家医院都会有“柠檬医生”[1]或者相对较差的医生，即便是在那些受到广泛认可的精英医院里头。所以，如果你打算前去一家顶级排名医院咨询第二意见，但却不

关注应该咨询哪一位具体的医生，请小心为上。你在三级中心最可能接触到的是那些转诊推荐度最低的医生。与此相反，一名医院董事则很可能找到正确合适的医生。

这类信息无法在互联网上搜寻到。对于许多常见病痛，ratemd.com、HealthGrades.com、docboard.org和angieslist.com等网站都能提供一些信息，帮助患者找到正确的医生。可是如有可能，关键的事情是认识一位可供咨询的医学专家或权威，这样，一旦确诊严重的疾病，例如脑肿瘤、神经系统疾病（例如多发性硬化症）和帕金森症，或者心脏瓣膜异常，患者才不会求告无门、失于应对。你要怎样才能找到这样的专家医生?

为了充分利用互联网上的资源，获取顶尖水准的专家意见，你需要确定谁是相关领域内指挥主导研究的医生。让我们以胰脏癌为例，这是一种严重疾病，常常能快速致人死命。第一步是前往Google学术搜索，键入“胰脏癌”，查看关于这种疾病引用率最高的文章。搜索结果一般会按照引用率的高低降序排列。注意文章的资深作者，通常是位列最后的通信作者。发表于1997年《临床肿瘤学医学期刊》（*Journal of Clinical Oncology*）上最高引用率论文的通信作者是丹尼尔·D·冯霍夫曼（Daniel D. Von Hoff），超过2000次的引用。至此，你获得了一位合适专家的名字。然后再在PubMed.com中输入“丹尼尔·D·冯霍夫曼”，看看他发表过多少论文：567篇。大多数涉及胰脏癌或癌症研究。

现在回到Google学术搜索，并输入他的名字，你会看到有超过24000条搜索结果——这个数字包括引用他工作的论文。这些网站资讯有其不足之处，因为同行评审出版物需要时间来获得引用率，即使一篇突破性论文已经出版，它还需要数年的时间来累积上百甚至上千的引用率。因此，这些迟滞的时间或者说是孕育阶段，可能使你错失一位明日之星。如果你找到的是一个常见

姓名，即使他们研究领域各异，那也可能出现同名研究者的混杂引用结果，所以你最好输入作者的全名（包括中间名首字母），并且筛选论文的主题，从而解决这个问题。大部分情况下，被他人引用1000次的论文是罕见的，可以视为经典之作。在这个例子中，冯霍夫曼1997年的顶尖论文已经发表多年，他已经不在圣安东尼奥的德州大学，而移步到了亚利桑那州的凤凰城。你怎样能够找到这样的信息呢？你可以使用Google或必应等搜索引擎查询其近况，或者查阅他在维基百科上的介绍条目。无需任何相熟医生的帮助，你就能找到在胰脏癌方面位居全国领导地位的权威学者。而你还可以找到一些后备人选，如约翰霍普金斯大学中应用同类方法治疗胰脏癌的其他专家。

这是一种寻找特定医学领域内领导权威的自助方法。直接询问你的医生则可以看做是补充方法的另一种主要策略。这样做有一个问题，你获得的答复很可能是同一所医院里的一位同事，这不大可能是正确的答案。医生的视野都只关注在自己的专业上，很难有医生会了解不同学科之间各自的顶级权威。医生自己也要寻寻觅觅，为其自身或家人确定提供医护治疗或者给予指导意见的最佳人选。尤其是面临严重的病情时，此时要么生命业已备受威胁，要么可能由于手术的主刀医生对特定技术或程序不熟练，从而使得生命备受威胁。卓越的病情见解和医疗技术，来自医生的丰富阅历，曾经与身患特定疾病的大量患者进行接触、诊治的经验，促使其发表深刻的洞见、发现新的规律和模式、推动疾病研究的进展，并且有能力描述病情的关键特征。所以如果要询问医生，你需要有笃定的气度和主动的姿态：如果是您自身需要，您将寻找哪位医生来咨询此类病情？谁是全球范围内诊断和治疗此类病情患者的最佳人选？如果你是向初级保健医生咨询这些问题，他们可能也无法给予你确切的答案，但却会在他们的人际网络中寻找合适的专家人选。

医护质量的地域异质性始终不受赞赏，而绝大多数情况下消费者都会接

受便捷和简单的选项。我并非暗示你应该把医护事项完全迁移到远离你居所地点的医生和医院处，远离你的家人和社会支持网络的某个地理空间，并为此承担昂贵的医疗成本。我只是想要强调获取第二意见的重要性和宝贵价值。寻求第二意见的最佳时机是在治病之初，而非在本地医疗机构中接受标准治疗但却失败之后。为了寻找用于消灭某类肿瘤细胞的生物体药剂而进行的全基因组测序，或者是为了取代借助于支架来修补瓣膜的心内直视手术而研发的新型手术，像这些前景可期的尖端研究项目，寻找机会置身其中，将是理想的直奔目标。面对负责施行医疗程序或者手术操作的医生、外科医师，关键是要询问其每年承担该类程序的准确数目，以及其医学生涯内的累积病例数字，以及从这位具体操作者（而非整座医院或某个团队）手中出现过的关于并发症的精确数据。如果程序或者手术需要用到特定制造商生产的仪器设备，关键是要调查清楚你面前的专家是否与该制造商存在财务利益的关联，如果确实存在利益冲突，你必须认清这是否会导致你难以得到最适宜的治疗。至关重要的是，自己要提前在网络上做好功课，探究搜寻每一个细节，一个医生于何时何地接受教育和训练，他或她发表过什么文章，并在大众媒体上有着怎么的描述和评价。

何谓必须严阵以待的疾病，这个问题见仁见智。对我来说，这种疾病包括关节置换；所有神经退行性疾病，例如轻度认知障碍（阿尔茨海默病的前兆）；运动失调，例如帕金森症和多发性硬化症；大部分癌症；各种重大免疫系统疾病，例如狼疮；炎症性肠道疾病，例如克罗恩病或溃疡性结肠炎；以及类风湿性关节炎。

* * *

回到2002年，我亲历了一次独特的“个体化医疗”事件，事件涉及一名患有严重疾病的患者。他是一位亿万富翁，当时被诊断获得了脑肿瘤——胶质母细胞瘤。这类脑瘤的病情特征是预后极差，大多数人确诊后的存活期甚至不到一年。这位患者利用他的资源把国际上所有的专家都召集到一块——不仅有诊治胶质母细胞瘤患者的知名医生，而且还包括那些征集患者做临床研究的科研人员，以及专攻这类脑瘤分子、细胞生物机制的基础研究科学家。所有的这些医学权威从全球各地赶来，地理背景覆盖北美、欧洲、澳洲和亚洲，共聚一堂召开顶尖峰会——这是一个囊括全球精锐的罕见场合。整整两天讨论他的病情，患者出席询问问题并主持会议，看看是否存在合适的实验方法能够延长他的预期寿命。最终的结果是许多新颖的治疗方法得以尝试，而他的死亡也可能得到了轻微的延迟。

大约同一时间，艾米·多克瑟·马库斯（Amy Dockser Marcus）在《华尔街日报》刊发文章《治愈的希望：雇请你的私人科学家》（*Hiring Your Own Scientist to Find a Cure*）。在她的报道中，一位名叫斯蒂芬·海伍德（Stephen Heywood）的患者，是一位成功的木匠，却在29岁时出现肌萎缩性脊髓侧索硬化症（ALS）。海伍德的不幸从多个方面加速了ALS领域的研究。他成为乔纳森·维纳（Jonathan Weiner）一本重要著作《哥哥的守护者：一个医学边缘的故事》（*His Brother's Keeper: A Story from the Edge of Medicine*）的创作主题，以及一部纪录片《生生不息》（*So Much So Fast*）的叙述中心。他的两个弟弟，詹姆斯·海伍德（James Heywood）和本·海伍德（Ben Heywood）坚持不懈地试图改善斯蒂芬的存活几率，改善ALS患者的治愈前景。本创建了健康主题的社交网络站点PatientsLikeMe.com，而詹姆斯则设立了ALS治疗发展基金。

马库斯的文章提到，一位受到影响的患者，捐献50万美元到ALS治疗基金，并宣告“现在我拥有了为我工作的科学家。”另一位亨廷顿舞蹈病患者向欧罗拉生物科技公司（Aurora）提供超过了100万美元资助以测试复合药物，“实质上是在雇请欧罗拉的科学家专注于寻找（亨廷顿舞蹈病的）治疗方案。”

凭借这一系列描述患者极端主动性的重点报道，马库斯随后赢得了普利策奖。在另一短篇中，一位杜兰大学的大三医学生患上一种极为罕见的癌症——鼻窦鼻腔未分化癌，他前去一位顶尖癌症科学家的实验室工作，以求了解这种癌症的生物机制。还有一篇文章讲述了一名护士的故事，在她被告知她的肺癌病情已属“无法进行手术”之后，她却接受了数量异常之多的手术治疗。

2010年的电影《良医妙药》（*Extraordinary Measures*）改编自《华尔街日报》记者吉塔·阿南德（Geeta Anand）的《治愈》（*The Cure*）一书。在这个真实故事中，一名儿童患上了罕见的心脏及肌肉遗传病——庞贝氏症，孩子的父亲因此创建了一家生物技术公司，为寻找治疗的方法，历尽艰辛，进行各类药物的测试，最终成功拯救了他女儿的生命。

从很多方面看来，这些故事代表的只是异类案例，但是他们传达出来的一个信号是：当前人们对信息和情报的知晓水平并不足够。这些故事的核心弥散着鼓舞人心的精神和独立主动的态度，让我们看到了捕猎创新技术的坚持和以个体需求为首位的追求。尽管今天看来他们似乎只是患者极端主动性的写照，但是在接下来的数年之后，他们将会被更多地视为基准和规范。他们是下一阶段医学的先驱，届时，数字化工具将提供在此之前前所未见的数据支持。无论是癌变组织基因组测序以图探明特定的驱动突变并借此研制出有效的反制药物，还是在致命疾病显现指示性症状之前成功预测其出现几率，

我们治病救人的能力都将大幅跃升。

* * *

本章中，我尝试提供许多例子，讲述消费是怎么越来越成功地获取健康医疗方面的信息，并且逐渐地取得照顾自己身体的主动权。尽管如此，信息的获取、信息的质量都仍然存在清晰的限制和掣肘。即使是亿万富翁，即使是一家大型中心医院的董事，他们都还是会面临必要信息的严重缺乏。但是，正如你将在本书第二部分里看到的那样，这道鸿沟将会被各式各样的数字化高效信息工具所填平。消费者将取得从未有过的优势地位，并凭借这份自驱动能力，推开一个史无前例的医学纪元。

另一方面，顶级媒体中关于新型医学研究及其发现的报道，指向了一股信息大交汇的潮流。在本书中我常常引用《纽约时报》和《华尔街日报》的文章，而这些面向大众的刊物转述了许多发表于《自然》、《科学》和《新英格兰医学杂志》上的第一手论文研究成果。时移势迁，新闻记者已经可以熟练地使用越来越多的科学语言，深度传播科研文章中的各种主题（至少能够精确地把握科研论文中“简介”和“讨论”部分）。以前的科普文章，常见作者存在马虎和应付的态度，但是现在，我们看到越来越多的尊重，尊重读者理解科研主要成果及其深远含义的能力。随着医学信息的大交汇潮流继续翻涌，随着医学界、网络上的患者社区以及广大消费者群体之间的边界逐渐模糊，这份趋势必将日益汹涌。

part 2

第二部分

捕获数据

第四章　生理学
——无线传感器

当用于获取和传递信息数据的装置处于零星分布且间歇性联络时，对真实世界的了解是不完整的，且常常是过时的、简单肤浅的。当在全世界分布十亿个甚至万亿个通联的传感器——就像我们现在所做的——事实上地球上每个有生命的和无生命的物体都能产生信息数据，包括人们的家、车、自然和人造的环境，是的，甚至还包括人体。即便今天人体还没有和互联网相连，但将来一定会，医生可以远距离监控植入生物芯片的患者的生命体征反馈到的中央数据库。

——唐·塔普斯科特和安东尼·威廉姆斯，《宏观维基经济学》

要说有什么能让人感到惊奇，那必定就是人类的身体，没有什么比人体更神奇的了。在人的一生中，心脏要跳动30亿次，而它的收缩始终如一，且极少出现意外。我们还要呼吸6亿多次，我们的肺为全身细胞提供氧气，并处理二氧化碳。在我们的大脑中，上千亿个神经元通过千万亿个突触相互连接，它们永不停歇地进行复杂的脑电活动，即便是在深度的、恢复性睡眠过程之中也是如此。借助于胰岛 β 细胞分泌的胰岛素，我们的血糖无论是在我们进食、运动，或是紧张时都被精细而严格地调控着。我们的肾脏、胃肠和肝脏为我们提供了连贯的、协调的分泌、消化和代谢的基础。当我们需要活动我们的肌肉、关节以及骨骼系统时，它们总是能够即时响应我们的召唤。我们那高度完整、相互协调的身体功能，远远比我在这儿提到的复杂得多，在我们生命的绝大部分时候，这些系统总能完整地、可靠地让我们保持幸福

安康。我们认为这一切都是理所当然的。我们很难去评测我们的身体功能，即便是我们的医生也很少这么做。不是因为我们不想得到更多的信息，而是直到现在，这些信息也真的很难被获取到。

在一年一度的体检中，医生将会检测我们的血压、心律、肝肾功能、血糖与血液电解质。但本质上，当今的医学就像是在“盲人摸象”。这些只是局部抽查：一份血压和心律的“快照”、一份一次性的血糖或是其他什么指标的检测，但是在这样的测量数据与随机的测量时间点之间，究竟发生了什么？当一个人在情急之下或是噩梦之中，他的血压水平是多少？每个人的饮食与生活方式是如何影响血糖的变化以及夜间波动的？有哪种食物或点心会让我们那孱弱的胰腺去过度分泌胰岛素？当人们感到轻微头痛时，他们的心律与血糖状况究竟是怎样的？当患者睡眠时，他们的血氧浓度是多少？这类问题要多少有多少。问题的关键就是，当我们那转瞬即逝的、只见一斑的、互相间毫无关联的观察方法面对每一个人时，实在是无计可施。

另一个阻碍我们获得更完整生理数据的因素在于患者自身。大多数健康的人都不愿在常规检查之外再多做检查。我举个例子，我曾建议每位来我这就诊的高血压患者要经常测量血压，并且记录下他们在家中和单位的血压值，这样就可以了解服药或改变生活方式后，他们是否已经控制住了血压。少有人真的去这么做，当我在一周后收到患者发给我的测量情况时，我真的感到很幸运。但世界变化很快，这些数据很快就能自动被测量了。我们有时会没有精力去经常检测、忘了带血压计，而自动测量能把事情变得简单许多。新医学能带给我们的远比把事情变简单一项要多得多。正如你所期待的一样，在未来，我们能够源源不断地获得数据，即便是我们处于睡眠时或是高度紧张时也是一样，这便是我们今天能力的缺点所在。《经济学人》写道，在未来“所有东西都会变成传感器，而人类则是最好的那个。任何东西、任何人，无

论是机器、装置、日常用品，特别是人类，都将变为传感器，收集与传递真实世界中的信息。”医学将会被“物联网”所彻底革命，物联网就是所有相互连接，装有传感器的物体的世界。就像托马斯·高茨（Thomas Goetz）为《连写》撰写的《反馈回路》（*The Feedback Loop*）中提到的那样，传感器有能力去测量我们的任何活动。我们人类，作为一种能自我调节的超级有机体，一旦得到了相关的数据，我们的行为将被完全改变。

* * *

在我作为心脏科医生行医的25年里，甚至在物联网还未有概念之前，我就已经有患者在勤勉地做数据收集了。我近来的一位患者，今年已经83岁了，他每两周给我发一封电子邮件，邮件中附带有他的血压（收缩压和舒张压）、心率、血氧浓度（血氧饱和度）数据。每一天，他都会采集这些数据3~4次。另外，他还会记下他每天的步数与里程数。（见表4.1）

表4.1 患者生理数据测量的典型的记录样本

日期	时间	收缩压	舒张压	心率1	心率2	心率平均值	每日平均值	氧饱和度（%）			地点
5/10	3：00	114	79	72	73	73		96			
周二	7：00	145	72	64	65	65		95	12297	步	
	15：00	109	73	70	71	71		96	2.5	米/步	
	23：00	105	63	67	67	67	68.6	97	5.82	英里	迪拜
5/11	7：20	114	82	66	66	66.0		96	8857	步	
周三	16：18	116	69	74	75	74.5		95	2.5	米/步	
	23：30	111	70	67	68	67.5	69.3	97	4.19	英里	迪拜
5/12	6：10	111	70	72	73	72.5		96	10058	步	
周四	15：17	110	66	67	67	67.0		97	2.5	米/步	
	24：00	124	71	67	68	67.5	69	97	4.76	英里	
5/13	13：05	108	67	70	70	70.0		95	5555	步	登《水
周五	18：10	116	71	72	73	72.5		96	2.5	米/步	晶号》
	21：05	101	56	67	68	67.5	70	96	2.63	英里	邮轮
5/14	9：30	94	56	69	70	69.5		97			
周六	12：00	112	69	65	66	69.5		98	5555	步	
	18：00	112	66	65	66	69.5		96	2.5	米/步	
	20：30	106	59	65	66	69.5	66.5	96	2.63	英里	在船上
5/15	9：00	121	68	60	61	60.5		97			
周日	14：00	110	62	73	74	73.5		96	9287	步	
	16：00	112	71	65	65	65.0		96	2.5	米/步	
	21：00	116	70	65	66	65.5	66.1	96	4.40	英里	在船上

他从未间断他的测量，即便他在中东旅行或是乘船出行时，他也会坚持检测。这个患者有常见的心律异常、心房颤动的病史，除此之外他相当健康。少有其他患者能做到如此，即便这检测不用扎针，也不必事事都做（呼吸速

率与体温还是要的）。有多少人愿意像这样追踪自己的数据呢？我们接着可以做些什么呢？

“医疗物联网”的核心就是手机。手机发明于1973年，它同其他革命性的创新发明一样，根植于我们每天的生活之中，成为了我们的必需品。史蒂芬·约翰逊将此称为10/10规律。十年建立一个新的平台，十年寻找大众市场。1990年，全球有100万手机用户；到了2010年，手机用户超过了50亿。如今，手机信号已经覆盖至全球85％的人口。截止到2012年，全球手机保有量有望超过60亿。手机好比我们的多能干细胞①，它能够化身为我们的计算器、闹钟、相册、手表、相机、摄像机、录音机、手电筒以及更多，它为这场医学革命奠定了基础。今天，我们可以利用手机，在任何时候、任何地点，无时无刻地监测我们身体的任何数据。

过去十年，在健身与健康领域，无线医疗已慢慢起步。其中一种设备便是无线体重测量仪，这种设备可以记录体重、脂肪质量、肌肉质量，以及身体质量指数。类似于这样的大多数装置都可以将信息存储于互联网上，依靠密码访问，以及将信息发送至你的iPhone，乃至发送推论。另一个例子是Nike+跑鞋与无线感应器，它能计量你的移动数据。阿迪达斯这类运动鞋厂商也推出了类似产品（miCoach Pacer）。另外，手机应用RunKeeper借助于GPS与加速计，可用图表显示出你的运动时间、距离、速度，以及跑步路线等数据。Fitbit与DirectLife这类计量个人步次的产品，鼓励用户每天行走一万步。这些产品体积都不大，便于携带，它们甚至比一只U盘还小。也有大一些的产品，像Bodybugg和BodyMedia，它们可以连上你的智能手机，提供你每日消耗的卡路里数据。Green Goose（绿鹅）公司可以帮助骑自行车的

① 多能干细胞（Pluripotent stem cell，Ps）可以分化成体内所有的细胞，进而形成身体的所有组织和器官。

人们记录他们的能量消耗，Affectiva公司制造的Q Sensor，只需把它佩戴在手腕上，它就能追踪你的情感变化，当你需要休息一下或是冷静一下的时候，它就能通过你的手机来提醒你。在社会网络上分享这类数据也许有些过头，但我还是常常建议人们多用这些工具，来追踪自己进行有氧锻炼，并且促使自己多做些运动。

最早的消费级医用监测器名叫Zoe，戴上这款头带，头带上的传感器便能记录下你睡觉时的脑电波。这款产品起初由三位来自布朗大学的学生所设计，用以避免人们在深度、恢复性睡眠时被吵醒。这款设备能够追踪人们的睡眠，它隔几分钟检测一次，感知各种状态：醒着、浅度睡眠、快速眼动睡眠（REM sleep），以及深度睡眠（如图4.1所示）。

图4.1是某天晚上我的睡眠状况，包括我的睡眠状态以及各状态的持续时间，最后结合我的入睡与起床时间来得出我的睡商评分（ZQ）

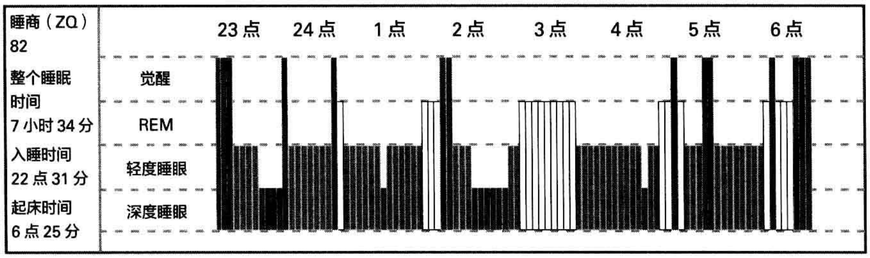


图4.1 某天我夜间睡眠时的量化图表。我的睡商（ZQ）总分为82，这个分数反映了我整个睡眠期间的综合情况，我醒来的次数与时间长短都对此有影响，快速眼动睡眠与深度睡眠对分数的影响最大。我睡了七个半小时，醒来了7次（大多情况下我并无意识）。尽管人们认为，随着夜越来越深，睡眠也会越来越深。但大多数的深度睡眠出现于整个睡夜的前三分之一处。这就解释了为什么睡得越晚，越无法进入到深度睡眠状态。

一天晚上，我遇到一个有关睡眠监测的好玩的副作用。我妻子是个夜猫子，常常要比我晚睡一两个小时。在我开始监测我睡眠的第一周的某个夜里，她走进我的卧室，看着我的Zeo睡眠监测仪，发现我正醒着。她就说："埃里克，我知道你醒着，我有事要和你说。"当你戴着一个显示你实时脑电波的监测仪时，你真的很难装睡。

如同其他无线健身产品与手机应用一样，Zeo也有自己的移动应用，你可以把数据分享到你的社交网络上。这可能还挺有用的，警告你办公室的同事们，你来上班时正一肚子火。把睡眠监测与社交网络结合起来的另一个好处，是可以让你把你的数据和同年龄群体加以对比，在你的睡眠状况变糟之前，为你预警。当然了，你还能同你的伴侣、家人、邻居或是朋友对比竞赛，看谁睡得更好。监测的真实目的不是简单量化与统计你的睡眠状态，而是提高你的睡眠质量。要想提高睡眠质量，你需要尽量避免在夜间喝酒，白天时也不要喝含咖啡因的饮料；睡时宠物不要进卧室，也不要开灯；睡眠前一个小时就进入"节电模式"，即不看任何电子产品。这些建议听起来有些老生常谈，但你要真的照着做了，并且量化你的睡眠，效果就大不同了。

无线健康与健身监测也帮助《连线》的两位编辑创立了量化自我运动①。量化自我运动的目的在于利用自己的数据改善我们的生活。2011年《福布斯》记者科什米·希尔（Kashmir Hill）撰写了题为"自我监测，是冒险，还是纸上谈兵"的专题文章，以第一人称的视角，逐一试用现在市面上的无线健康与健身小工具。

接下来，这进化发展的下一步是利用传感器来帮助控制慢性疾病。在美

① 量化自我（Quantified Self）运动，由《连线》编辑 Kevin Kelly 和Gary Wolf发起，通过数据收集、数据可视化、交叉引用分析和数据相关性等技术手段，对个人生活中有关生理吸收、当前状态和身心表现等方面的数据进行获取的运动。

国，每年有140万人感染慢性病，我们的医疗健康开支中有75%近2万亿美元被用于防治慢性病。在之前，我们已经提到了使用永久植入式装置来进行远程监控的成功案例。这些装置包括心脏起搏器与植入式心脏复律除颤器，都可以进行远程监控。然而，对于我们绝大多数人来说，永久植入式装置并没有实用性，批准它们的程序太过复杂，它们的费用过于高昂，并且还有因感染或者设备故障诱发潜在并发症的可能。

血糖与糖尿病

第一款商用的无间断慢性病无线监测仪是糖尿病无线监测仪。糖尿病正在蔓延，很大部分原因是全球性的肥胖问题。在美国，每10个人中就有1个人被确诊患有糖尿病，全球总计约有3.5亿名糖尿病患者。值得关注的是，儿童患糖尿病的人数也在逐步上升。治疗糖尿病的关键是良好地控制血糖水平。高血糖会引发许多糖尿病并发症，低血糖会导致晕厥及失去知觉。直到几年前，自行检测血糖的方法还只有手指采血，只能间断性测试血糖水平。整个测试过程令人不快，也难以在公众场合进行，并且价格不菲，每天单是试纸条就要花费三美元以上。即便你每天在不同时间做这样的检测三到四次，你仍然很难得到你血糖水平的全貌。夜间睡眠时，无论血糖高低，都难以被察觉。即便是在白天，运动、进食、血容量和使用如胰岛素等治疗糖尿病的药物，都会造成血糖波动。一项随机试验显示，在一之中，相对于传统的、自我管理式的糖尿病治疗方法，利用手机应用去提醒患者检测他们的血糖水平，并且自动生成结果反馈，可以更好地控制患者的血糖水平。

比起手机应用，传感器技术能够提供更加优良的体验，它无需采血，并

能进行无间断的监测。目前测量血糖最主要的方法，叫做实时动态血糖监测系统（CGM）。依靠在腹部皮下植入的27-针仪传感器，这个装置检测皮下间质液体的糖含量，每五分钟将信息传送到接收装置。CGM可以提供近乎无间断的血糖情况监测，这对于普遍的、血糖难以控制的患者非常有用。但即使是CGM，也需要每12小时采指尖血一次加以校正，CGM传感器只能使用3到7天，之后必须重置更换。这种一次性的传感器每个就要一百多美元，而接收器则需要一千多美元。所以，CGM并不常用，仅被用于胰岛素依赖型糖尿病患者①。但是，这项技术用于管控或者预防糖尿病非常有效。我试用过一周CGM，它实在是非常方便，我不必忌讳洗澡与运动，并且我还发现，吃饼干或比萨饼居然对我的血糖水平有这么大的影响。

2010年末，在圣地亚哥举办的TEDMED（医学-科技娱乐设计）大会上，有一段由沃尔特·莫斯伯格（Walt Mossberg）的专题演讲，他是《华尔街日报》的消费技术评论家、All Things Digital会议的组织者。我之前没见过沃尔特，但我是他的专栏多年的忠实读者，我从他那富有洞察力的综述中学到不少。我也关注了他的Twitter，他经常在上面发表他对数字产品的短评。沃尔特是一个非常健谈的人，他年近六十，白发秃顶，留着胡子，并且体型纤瘦。他表示，糖尿病患者已经对陈旧的血糖调节办法不胜其烦。他想知道，智能手机应用是否可以把这一切变得更好？之后他对我说，他想要的，就是有这样一个手机应用，他只要把手机放在血管上，就能读出血糖数值。

许多公司试着去开发这种传感器，这种传感器就是糖尿病的圣杯，但测量血糖的要求之高，使得他们离造出这样的传感器还有很长一段路要走。制

---

① 胰岛素依赖型糖尿病，即1型糖尿病，是糖尿病的一种类型，它与2型糖尿病的发病机理完全不同，属于自体免疫性疾病，可能是由于自体免疫系统破坏产生胰岛素的胰腺胰岛β细胞引起的，因此患者必须注射胰岛素治疗，目前世界上对此病没有治愈方法。

造商试着将血糖数据以手机中继，但这已被FDA所阻止，因为数据会为手机所影响而造成偏差，患者无法得到准确的数据，并依照这种数据进行治疗（比方说依照错误的血糖数据误用胰岛素）。这个阻碍很快便会不复存在。传感器的未来一片光明。举例来说，隐形眼镜将会附带有相应的微粒，当你的血糖发生变化，透过你的泪液就能被检测出来，隐形眼镜就能变化相应的颜色。另一个富有想象力的解决办案名叫“数字文身”，向你的血液中注入纳米材料，与你体内的葡萄糖进行结合，这些纳米材料能够发射出荧光信号，用你的手机上的应用就可以测量并加以量化。

看这个领域中，技术的另一个目的在于将CGM与胰岛素泵结合，建立“闭合环路”，胰岛素的释放与血糖的测量相一致，建立虚拟的人工胰腺。许多患有胰岛素依赖型糖尿病的患者，虽然同时带着上述两种装置，但无法整合成一个。好在我们已有许多的研究，正为这个设想变为现实而努力着。

心电图和心律监测

在人的一生中，心脏要跳动近30亿次。总有许多人会在人生的某个时候出现心律异常。心房颤动是最常见的心脏传导异常的心肌病，常表现为正常的心脏起搏信号位于从心房（心脏收集血液的腔室）或心房附近传出的心律转变为杂乱的、不规则的心律。就像我最近的一个患者所描述的那样，心房开始“颤抖”。心房无法有力地收缩，心脏内血液淤塞停滞，有形成血栓的风险，如果淤塞停滞期间形成的血凝块从心脏射血进入脑内，可以引发卒中。唯一确证房颤的方法是记录心律，而且由于这类心律不齐常常间歇性发作，最好记录的时间长一些。有些房颤发作的人会感到眩晕或轻微头痛，但有这些症状也可能只是心动过缓导致的。心动过缓是由于心脏的电脉冲传导发生阻滞引起，如

果心动过缓引发症状（除外药物所引起），患者可能需要安装永久的起搏器。

另一个主要的心律失常是恶性室性心律失常，即室性心动过速或心室颤动。“恶性”则表明这种心律失常要棘手得多。室性心律失常往往发生在冠状动脉病变的心脏病患者身上，患者既往有心肌损伤，或有明显的心肌无力。即便很年轻，甚至健康的人也会因基因突变出现这类心律失常。对于某些药物敏感的人，也可能因药物过敏诱发潜在导致严重的心律失常。

所以，心律监测是非常有必要的。1949年，生理学家诺曼·霍特（Norman Holter）发明了第一台便携式持续心律监测仪，在开始临床应用之前，他花了10年以上的时间进行试验。多年以来，心电动态监测仪（Holter）几乎未有过改动。这个监测仪由一个笨重的盒子、多根与患者连接的连线，以及记录的信息组成。盒子用带子背好后，通过几根连线和胸部连接，以至于无法洗澡和运动。所以实际上，这东西不能进行长达多天的记录。1999年，我见到了一种能改变这些不足的新产品。我的一位在KPCB风险投资公司工作的老朋友布鲁克·拜尔斯（Brook Byers）邀请我对CardioNet公司的一项新技术进行评估。CardioNet公司的产品意图实时监控心律，通过互联网，监测周期能够延长数天乃至数周之久。在我成为CardioNet公司的首批外部医学顾问，看到他们的这个新技术时，我非常兴奋。

最终，针对近百个患者进行的临床试验，随机对半分到Holter和CardioNet两组中，验证了多数心律失常，尤其是心房颤动，可以利用扩展的移动心律监测仪检测到。FDA在2002年认证了这个产品，公司也于2008年上市。但是这项技术并不完美。尤其是这些实时数据需要由人类专家控制的中心来解析，而非自动处理完成，另外医疗保险并不能按比例覆盖这项实验检测内容。此外，对于大多数只是疑似存在心律异常的患者，也并不需要实时分析所测数据。

还有些其他的用以监测心律的重要创新发明。一个是称作iRhythm的敷

贴，将它贴在胸口，就能记录最低7天的心律。与CardioNet（以及他的竞争者Life Watch）不同，iRhythm专为无需实时分析的患者服务。该敷贴通过邮寄送达患者，患者将敷贴寄回读取数据。我们称这种模式为心律监测的“邮购模式”（Netflix model）。其他技术，例如AliveCor，直接通过智能手机实时监测心律。将带有两个传感器的小盒子附在智能手机的背部，只要患者将左右两只手的各一根手指摁在盒子上，即可即刻记录心律。也可以把盒子或盒子和手机一起直接放在胸部，也可记录心律。手机上就可显示心电图（ECG），数分钟之内就可完成记录。你可以将心电图数据保存在手机里，也可以通过网络传送出去。利用这个装置，略有心悸、轻微头痛、眩晕的人，可以利用手机获得心电图数据，直接传给医生加以解析。下一代产品将重点放在，不需要人力参与，如果确有异常，可通过传送心电图数据快速诊断心律失常。传送完成好，数据自动完成解析，短信返回告知患者心律失常的类型，并给予适当的建议。

生命体征

实时无线传输无创监测生命体征是个大工程。实际上，想要同时不间断地检测所有的生命体征，只有在重症监护室里才能做到。2009年，有人向我展示了一项非常具有未来感的技术。得克萨斯州石油大亨的儿子卡梅伦·鲍威尔（Cameron Powell）是一位受过全面训练的妇产科医生，他放弃行医，创办了AirStrip Technologies（爱斯趋普科技公司）。卡梅伦的第一个产品是Airstrip Ob。大多数产科医生是流动的，同时为多家医疗机构服务。卡梅伦的设备能将待产母亲的子宫收缩和胎心率的数据实时传送到手机上，这让医生无论多

远都能了解到高危孕妇的境况。这个手机应用广受欢迎，成千上万的产科医生开始订购这项服务。

重症监护是AirStrip公司的下一项技术领域。在这个领域，生命体征信息早已被完整检测，AirStrip公司的任务就是将这些数据重新转换，以便能够通过互联网传递以及显示在手机上。2010年，卡梅伦和他的团队获得FDA的批准，开始销售AirStrip CC（见图4.2）。他已经走在成为未来无线医疗大亨的路上。

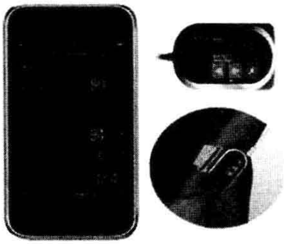


图4.2 AirStrip技术公司将患者生命体征显示到智能手机上，Sotera腕式无线接收器直接显示患者的生命体征。

而在重症监护室之外监测生命体征才是大奖。最难撬开的坚果是血压，想要不借助动脉内置入传感器而准确无间断地测量血压已被证明困难重重。来自圣地亚哥的富有创意的工程师马特·巴内特（Matt Banet）决定在2005年解决这个问题。最终，他发明了Sotera腕式无线传感器，用以检测动脉血压，只是偶尔还需要稍微调整一下腕扣。另有选配附件用来测量血氧浓度与心律。

最初，Sotera是一种医院内部检测设备，但其潜藏的能力远超设计目的。从技术上讲，它能保证你在任何地方都能受到重症监护般的监测待遇。当你心烦意乱时，你想知道心情对血压将有怎样的影响；当你呼吸有些沉重，你想了解你的血氧浓度是否有所波动；当你感到心脏震颤时，你想知道你是否有些心律不齐。Sotera能让你梦想成真。

不需多想，健康监测的革命时代已经到来。或者说，这也会让很多人开

始疑神疑鬼，无论身体出现什么状况，上网去查，却不知道自己得了什么病，或误以为自己得了重症，事实却只是长了个疖子。而无间断的生命体征监测则会让这种担心的程度进一步加深。不过，获取自身更多的生命体征数据总是值得考虑的。每天称量体重的人比每星期称一次体重的人在减肥和控制体重方面要成功得多。同样的道理，用手机应用计算卡路里也能有效帮助一些人减去体重。

与上面所说的一样，远程监测血压水平，有利于我们自身的血压控制。而我们也知道，控制血压水平，尤其是避免血压的大幅度波动，是减少中风与心肌梗死的关键。远程监测也避免了“白大褂高血压”现象——由于医生的出现心情紧张而血压升高的情况。这些数据资料也能够为你提供最佳选择药物的方案，让合适的患者服用合适的药物并给予合适的治疗方法。同时，它也能够帮助患者认清，摄入高盐量食物与运动能对血压造成怎样的影响。

获取生命体征数据，它的潜能可不止如此，且远管控与预防高血压的前景要大得多。理论上，任何家庭都可以变成移动的重症监护室，这个词原来是用来比喻带有齐全监护设备的救护车的。当然，你的床边未必都有医生与护士诊疗，但是大多数医院将患者收入医院，也只是进行单纯的监测，并适当收费。考虑到每年全美国的医院中有10万例因为得到了错误的诊疗而致死的悲剧，而医院里收治的往往是病情最危重的、最耐药的患者，在家进行监测还是合算的。

另外，即时医治也并非不可能。今天有许多家庭已与消防队和警察局搭建了直连警报连线。在未来，在经过特定挑选的某些家庭里，也可以与医院建立起无间断的、实时的连线，实时地将生命体征无线发往医院中心。接着就开始自动化地进行分析，派遣医护人员前往，就如同消防队与警察局一样，而且，理论上绝不会有人发送假警报。

哮喘

近2300多万的美国人饱受哮喘的困扰，每年因此住院的人高达500000人。哮喘足以使人致命，尤其在儿童和年轻人中致死率很高。哮喘的主要的治疗方式是喷雾器吸入治疗。Asthmapolis公司设计了一种吸入器的传感器附件，让吸入器拥有无线功能。当患者使用吸入器时，传感器就能向患者的手机及互联网发送信号。这将让医生留心患者频繁使用吸入器，同时将每次哮喘发作的具体位置记录下来。这是使用无线传感器解决方案预防哮喘的第一步。另外一种附在创可贴上的传感器，能够监测空气质量与花粉含量。如果有迹象表明哮喘即将发作，生命体征监测仪和检测气道反应的传感器可以提前预防，要求患者离开该区域，或者抢先一步为患者施药。同样，全美约1000万患有慢性阻塞性肺病的患者，也能从中受益。

睡眠窒息①

全美有4000万人患有睡眠窒息症，即在睡眠时呼吸骤停，或者气息极弱。这种常见病的主因是上呼吸道阻塞，及中枢神经系统对通气调节异常。睡眠窒息症会诱发肺动脉高压、心律失常、心力衰竭，并且加剧糖尿病。治疗上呼吸道阻塞，需使用持续气道内正压通气（CPAP）整夜保持气道开放通畅。

通常，需要在医院的睡眠实验室内诊断睡眠窒息症。患者来实验室过夜，

① 睡眠窒息症（Sleep Apnea，又译作睡眠呼吸中止症或睡眠呼吸暂停）是一种睡眠时呼吸停止的睡眠障碍。

接上各种装置，以测量血氧浓度、呼吸频率、心率和心律以及脑电图。很难想象任何人能在这种环境下有“正常的”睡眠。这项检测的费用约3000美元。如果患者患有睡眠窒息症，并需要CPAP治疗，患者就要返回实验室至少一到两个晚上睡觉以决定CPAP的正常水平。这的确很折磨人，而且代价不小。众望所归的办法，当然就是通过无线技术让患者睡在家里进行检测。这就能连续地评估CPAP的设定水平是否有效。这样一来，睡眠窒息症的患者的诊断将更加容易，因为许多患者患上了睡眠窒息症却并不愿到医院实验室。

心理障碍

超过2000万人被诊断为抑郁症，开始服药治疗。但是，抑郁症并不能被治愈，抑郁症患者也常常会自杀或有此倾向。利用手机传感器，依据语气语调、通话时间长短、短信内容等量化内容，可以远程实时地侦测到严重的抑郁症发作。Cogito公司开发的传感器能够根据用户的声音来量化情绪；Affectiva公司开发的产品能够根据皮肤电传导来检测情绪状态。GPS和加速计能够帮助医生追踪患者的活动，当患者的活动与交流开始减少，就表明抑郁症发作加重了。

* * *

需要说明的是，以下并非是完全的可被远程监测的医学境况的详尽名单，在此仅作列举。

独居老人

无线监测的概念也建立起“智能化”的医学家庭，对于特定的老年人，这能让他们待在家里，并给他们提供了更好的安全保障。95%以上的被调查者，几乎所有的老年人想要待在自己的家里，而不是有辅助设施或看护的养老院。自然而然，会存在很多风险：在美国，80岁以上的老年人中，有40%每年至少跌倒一次，换句话说，每年会跌伤30万次。而骨折往往伴随着高比例的死亡率，跌倒是老年人意外死亡的重要构成部分。

《经济学人》近期报道了一种植入传感器的鞋子，这种鞋子可以增强个人的感知能力，降低摔倒的可能。这种无线传感器检测到步态不稳后，可以悄无声息地让人避免摔倒。加州大学洛杉矶分校的研究者开发的“智能拐杖”，配备了力量感应器、动作传感器，以及加速计，给用户提供帮助，老年人使用了这种“智能拐杖”后收效明显，其他使用拐杖的人也想要试试这种拐杖。

“个人应急反应系统”能够帮助受伤老人呼叫救援。有位老人对《纽约时报》说，“要是没有这些（传感器），我早就死了。”其他用于独居老年人且带有无线传输功能的产品包括：摄像机、动作传感器、带有标记的能够提升依从性的药丸、床垫与门上的传感器以及生命体征监测仪。最难的问题在于将不同厂商各自独立开发生产的传感器整合在一起。各种传感器产自不同厂商，功能各异又各有各的局限，传送信号各自为政，缺乏统一的标准，这是限制无线传感发展的大问题。大家正在努力解决整合传感器数据的问题，这将要求所有厂商的通力合作。

用药依从性[①]

大约有50%的药物并未按照医嘱服用，很大一部分是病人过早地停止服药，这并非是说他们忘了。近来，经济低迷让一些患者难以按照药方配药。这种情况在慢性病领域尤其突出。比如，充血性心力衰竭是美国每年住院及再住院的首要病症。每年光这来回折腾的医疗支出就超过37亿美元，大部分是住院期间的费用。这些患者常常不按时服药，这也是65岁以上的患者再入院比例高的原因，这些患者中，出院30天内再入院的比例高达27%，出院6个月内再入院的比例高达50%。

无线技术可通过多个方面提高用药的依从性，从简单的打电话或发短信提醒，到皮下植入式无线发射器。如同Glow Caps之类的无线智能药瓶，当它的盖子被拧开时它就会发送信号。更优雅的方式是将可消化的传感器植入药片之中，传感器在接触到消化液时就被激活发送信号，附着在患者身上的传感器接收到信号后，通过互联网将信号发送到手机上。于是，我们就能获知确切的药物消化的时间。普罗特斯生物医药公司（Proteus Biomedical）正在针对一系列依从性差的疾病（结核病、高血药、心衰、糖尿病和抑郁症）进行几项小型试验。活跃于无线传感器和无线系统开发领域的飞利浦电器公司也已经推出智能药品iPill，iPill能够在消化道内的特定部位被无线激活，释放药物。不久的将来，无线技术将提高治疗的依从性，并改善患者的疗效。

① 依从性（Patient compliance/Treatment compliance），也称顺从性、顺应性，指患者按医生规定进行治疗、保持与医嘱一致的行为，习 惯称患者“ 合作 ”；反之则称为非依从性。患者对于具体用药的依从性，即为该具体药物的依从性。

新兴国家和手机试验

在许多新兴国家，手机已相当普及。在非洲撒哈拉以南进行的一项有关手机短信的大型随机试验中，将同手机短信相结合的传统医疗模式与完全的纯粹的传统医疗模式相对照，短信的方式大幅提升了艾滋病抗逆转病毒疗法的依从性。不仅如此，抑制HIV病毒的临床疗效也得到显著改善。实验中所得到的有效经验也会向其他疾病的治疗推广。

现在已有许多实验室正在开展对芯片实验的多项研究，他们将手机的SIM卡作为生物传感器，用以检测疟疾、性病以及其他传染病的病原体。SIM卡也能用来检析血液成分，检测血电解质或执行血常规检查①。还有许多研究正致力于远程诊疗。比如说，有一款手机应用能够鉴别你的咳嗽是由肺炎还是心衰引起的。也有的研究正在研究如何利用手机平台分析唾液、汗液、呼吸和尿液。你还可以使用“皮肤扫描”应用对皮肤病灶简单地拍张照片，经过应用复杂的计算，帮你分辨这究竟是黑痣还是黑色素瘤，迅速简便地帮你抉择是否需要去进行一次活体检测②。将呼吸进行数字化分析，同我们当前用来检测酒精的呼吸分析仪相比，其敏感度提高了10亿倍，呼吸传感器已经被试着用于侦测肺癌及追踪小儿哮喘。

① 血常规（complete blood count，CBC），是医生或其他医学专业人员常常申请的一种组合检验项目，其结果提供的是关于患者血液细胞的信息。

② 活体检测，从病人身上切取病变组织做病理检查，用以协助临床医生确定疾病的诊断方法。

无线医疗的挑战

尽管技术革命的趋势令人鼓舞，仍然面临许多险峻的挑战：信息泛滥、安全与隐私、临床验证、费用以及等待被医学界采纳。即便是对于一个人的多种生理指标进行远程监控，也会产生海量的数据，必须经过软件处理加工才能使用。即使是一个简单的用来提醒医生数据跌出“安全”范围的系统，当同时检测成百上千名患者，计量十几种不同的数值时，也会产生洪水般的数据洪流。随之而来的问题就是，这些数据来自于不同的传感器，它们的格式不尽相同，难以被整合汇总。统一标准也有助于隐私保护。只有当电子数据再也不被黑客或是人为失误所困扰，无线医疗产业才能够被承认，并制定严格安全的保障措施。

未来的就诊咨询

通过远程监测和视频对话，不久之后，虚拟的就诊咨询可能就会代替常规的就诊咨询。敢于开拓创新的Hello Health（“你好，健康”）公司开展了电子化和视频化的接诊咨询尝试。患者付费后，就可以通过电子邮件、网上聊天、视频对话等方式会见医生，而不用前去与医生当面交流（平均每年不到一次）。在其他城市，如旧金山市，也开始试运行了类似的系统。2009年，《快公司》登载的专题文章《未来医生》（*Doctor of the Future*）中这样写道：“（信息）一部分来自于电子病历，一部分来自于临床管理系统，一部分来自于社交网络。医生与患者的信息借此在这里汇聚，并且隐私可以得到保障。”我将在第九章为大家就此作进一步的讨论。

车中的无线传感器

通用汽车公司、丰田汽车公司，以及福特汽车公司等汽车制造商，目前都在研发监测驾驶员生理状态的传感系统，以避免意外事故发生。对于有心脏病史尤其是心律不齐的驾驶员，通过在方向盘及驾驶员座位上设置传感器，监测心律。通过自动检测呼吸、自动读取酒精浓度，以及无间断的血糖监测仪数据整合。一旦驾驶员心律不齐或者血糖过低时这些资料可以提醒汽车关掉引擎，并警告驾驶员，让其靠边停车。无线健康传感系统将无处不在，它对生活的作用也日渐重要。

第五章　生物学

——基因测序

就如同人们最初刚刚拥有几台计算机时，无法想象个人数字技术能够引发怎样的经济、社会和科学领域的变革；当人们确定最初几个基因组时，应该期待和准备迎接同样的变化。

——乔治·丘奇（George Church）

2010年12月，在威斯康星州密尔沃基市，五岁男孩尼古拉斯·沃尔克（Nicolas Volker）已经承受了百余次手术，且由于反复感染一直无法出院。他出现了之前没有的胃肠道症状，实际已经命悬一线。当他的DNA测序被确定后，医生发现了基因突变的罪魁祸首。运用这一发现实施正确的治疗，现在尼古拉斯已经康复。尽管这只是医学领域中关于人类基因组拥有拯救生命的力量的最早最典型的例子，但不可否认这项研究将会在未来的医学扮演重要的角色。有争论认为相关治疗将会面对更大的需要解决的问题：健康保险对指定病种的基因组测序费用。

以这样戏剧化的方法从完成基因的人类基因组计划草案到临床应用花了十年的光景。普及沃克所接受的治疗方法仍然需要相当长的时间。即便这已达到了研究目的，但医学的创新性发展仍然还需要各种努力，简化、找到易于掌握的针对单核苷酸多肽性位点和外显子组测序等的基因组检测工具。这些检测手

段看上去令人头晕，但值得促成，因为这些工具不仅能戏剧般地修正错误的基因，而且能更好地更科学地了解疾病的易感程度，以及应该使用哪种药物进行治疗。此外，这种手段既能治疗病人又能普及大众医疗，可以由此让人们了解医学知识，也有益于人们更深入地了解自己。不过，相对其他在医学革新发展中的技术进步，或许教会会强烈反对。但这项成果无论如何都不能放弃。

基因组学101

2000年6月26日，白宫举行重要仪式，发布了关于人类基因组测序的第一份草案。比尔·克林顿总统宣布："今天我们正在学习上帝创造生命的语言……即使不能针对人类所有的疾病，但也能给许许多多疾病的诊断、预防和治疗带来医学进步。"他将该草案称作"人类有史以来制作的最重要且最令人称奇的基因图谱"。《纽约时报》头版标题为《科学家破解人类的基因编码》(*Genetic Code of Human Life Is Cracked by Scientists*)，《时代周刊》专题报道领导美国国家卫生研究院(NIH)公共资助财团的弗朗西斯·柯林斯(Francis Collins)博士，和塞雷拉基因公司(Celera Genomics)的领导人克莱格·凡特(Craig Venter)博士，所用的标题是《破解生命密码！》(*Cracking the Code!*)。这些成果令人极其兴奋，但是无论是对大众还是医学界，直到今天，或今后的十年间，所发现这些成果仍然有待于被真正地理解。

人类基因组由23对染色体组成，每对染色体各有30亿个以上的碱基，按双螺旋排列。因为我们是"二倍体"，每个染色体组呈双倍份，一个由父系衍生，另一个是母系派生。DNA中有60亿个碱基，太多的碱基使得DNA测序本身实际上相当简单。每个碱基包含4种成分——4种"生命编码"腺嘌呤

(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)。编码尽管很简单，但难以解读，开发的第一台用于解读编码的机器非常昂贵、复杂、而且很耗时。除了编码的总量之外，另一个关于基因组的基本问题，是要弄清具体编码的含义。有时基础生物教育的“真相”在于组成一个或一批氨基酸(如组氨酸和络氨酸)的三个碱基编码的DNA字符串聚集形成的蛋白——或者更简单地说是形成蛋白的基因编码。

在全部600万碱基中，只有1.5%的碱基真正是编码的要素，称作基因外显子。负责组成蛋白质的这部分DNA统称为外显子。在人类研究基因组项目之前，基因组群体认为DNA中至少会有10万个基因，可能比这个数字还要多。然而，最后的研究结论是基因数低于23000个人类基因组。这意味着，大约98.5%的基因组并不是蛋白质的编码，也不参与传统意义上的“基因”合成。如果基因组不参与蛋白的编码，那么大多数基因组在做什么？

答案是在做调节。基因中的激活子和内含子，也不参与蛋白的编码。激活子启动和关闭外显子DNA复制为信使RNA(mRNA)的转录过程，自身读序并转译为氨基酸和蛋白质。内含子也不参与蛋白质的编码。虽然内含子转录为信使RNA的前体，但内含子在最后形成和翻译成熟的mRNA过程中会进行编辑(拼接)删除。

基因组的其余部分，在基因的范围之外，塞满了成千甚至成百万的碱基作为修改基因功能的调控因子。调控通过不同方式进行，例如调控RNA转录的编码及影响蛋白质的合成数量，或其编辑方式。事实上，如此多的不具备直接的蛋白质编码功能的RNA转录的基因组编码，清楚地表明各种各样形式的RNA：如微核糖核酸(microRNAs)、小分子干扰核糖核酸(small interfering RNAs)、长链非编码核糖核酸(long noncoding RNAs)等，好比基因组的传奇故事。有十多万个这类“只有核糖核酸”(RNA-only)的基因(与

原先基因是蛋白质的制造者的概念不同），是“传统”基因的四倍多。2007年，《经济学人》杂志的封面以RNA为特写，配以题为《生物学大爆炸：揭开RNA的秘密》（*Biology's Big Bang: Unraveling the Secrets of RNA*）的报道。4专题内容是关于一个大型的、政府资助的DNA元件百科全书计划（ENCODE project）项目的结果，全球80个机构组成35个团队，对DNA的各组分（按首字母归纳）进行研究。

因此，我们对于DNA序列的运作方式及其功能的认识与几十年前的书本教条完全不同，比预期少得多的基因，数量上超出约100比1地对应控制调节复合物，与类似银行系统及其管理监督部门在担保债务和金融危机中所作的相反。对于基因组，过于强调支配作用，而这样做会以为基因组很可能让人的生物机能“崩盘”，其实根本不可能。

人的DNA序列分为两个类别或版本：一是种系胞DNA(germ-line DNA)，代表精子和卵子的主控DNA，管理人类繁衍，负责体内细胞的形成；二是复制衍生DNA，形成体内细胞中的体细胞DNA（somatic DNA）。如果了解癌症就会知道体细胞DNA在细胞复制时会发生突变。然而事实证明并非所有与癌症或其他疾病有关的突变都会导致发病，那些导致发病的称为“驱动”突变，而其他的与发病无关的称为“伴随”突变——只是伴随出现而非实际病因。复杂的是，如果已经错误地在DNA生物学水平上寻找某样事物，则需要集中相关细胞的DNA。于是，（从血白细胞）提取的血液细胞提取物或唾液DNA，通常被认为代表着种系DNA。但对血源性恶性肿瘤，如白血病，就不会选择这样的方式。

举例来说，如果试图确定心脏疾病的遗传性根源，我们需要对心脏细胞的种系胞DNA和体细胞DNA都加以研究。而在癌症研究中，如果肿瘤细胞的体细胞DNA序列和种系胞DNA进行对比（进行成对测序），这样使情况会变得更复杂，因为在肿瘤中存在DNA序列的异质性，也就是说肿瘤的不同

组织部分中的细胞突变的形式存在差异。针对另一个与遗传有关的脑部疾病，则需要对种细胞细胞核脑组织加以研究，以判断是否因某体细胞的突变引发这种疾患。复杂的状况还包括基因组在不同层级进行调控。如微核糖核酸、核糖核酸转录、小分子核糖核酸、基因表达及表观基因组学等（将在后续讨论），都展示出基因组在组织和细胞方面的特定作用。而不是基因组学101！

更重要的是，每个人的人类基因组不相同。基因组中特定的碱基在不同人之间也不同。最简单也是最普遍的差别形式就是单核苷酸多态性（SNP）。每个变体就是一个等位基因，每次对个人的DNA进行完全测序，都可以发现成百上千个SNP。全球的基因组科学家呼吁将确认的SNP（其精确度经过复制和交叉验证）存放入公众共享的数据库，即核苷酸多态性数据库（dbSNP）。

大型的国际性项目——基因组单体型图计划(HapMap，haplotype map)，试图确定人类SNP的共同点。在这项计划中，对来自三大主要族裔（非洲裔、亚洲裔和欧洲裔）的269个人进行了DNA基因分型，以确定共同的SNP，得出的结论是在5%以上的人群中会出现共同的SNP。

基因组单体型是基因组的关键部分，碱基“打包”或以碱基的字符串作为一个单位整体遗传。基因组单体型图计划的理论依据是如果能识别共同的SNP，就可以将之作为基因组的定位物或编码目录。碱基“包”或碱基片段所带的SNP或者等位基因可以出现“连锁不平衡”（LD），有些容易让人误解的专业名词实际上表示其是相互连锁的。所以如果获得基因组的编码目录的信息，由共同的SNP作标记，就可以发现哪种单体型（碱基包）与感兴趣的某种特定情况（如眼睛的颜色、身高或某种疾病）有关。欧洲裔和亚洲裔平均具有50万种以上的连锁不平衡的单体型。非洲裔的差异性更厉害，考虑到非洲是人类进化起源和扩展的阶段，所以大约有100万个单体型。因此，为了“标记”人类基因组，假定每个编码至少一个标记，需要对至少50万个共同

的SNP加以基因分型。

基因组中的SNP并非是结构变化的唯一形式。有大约十分之一的插入因子或基因缺失（合称为“插入缺失”）和SNP类似（见图5.1）。简单地解释就是一个碱基或一系列的碱基被加入或去除。例如图5.1中，四种碱基中，缺少了鸟嘌呤（G），腺嘌呤（A）和胸腺嘧啶（T）三种碱基。如图5.1中描绘的，可以出现碱基块替换或染色体倒位。结构变异种的重要类型是基因拷贝数变异（CNV）。个体间比较，基因组中很大一块甚至可能是上百万的碱基，出现增加或减少。这些变异的具体位置可以通过原来的胸腺嘧啶（T）被代替为胞嘧啶（C）来确定。

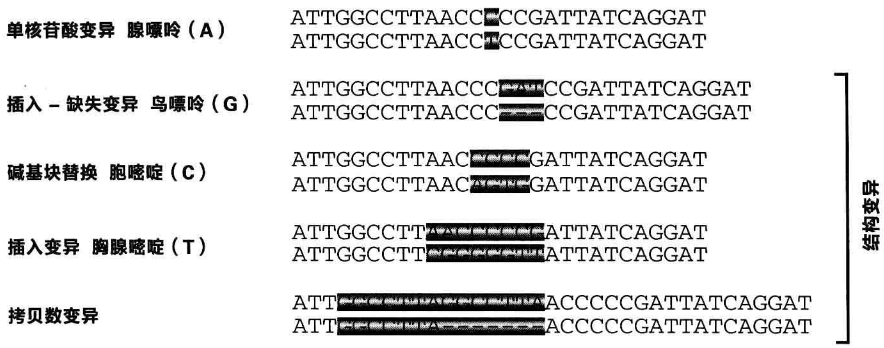


图5.1 人类基因组中发生变异的类型。

注：首行中单核苷酸变异同下面各种其他变异的举例比较。

基因组一瞥（全基因组关联分析）

单体型最重要的应用就在全基因组关联分析（GWAS）。因为基因分型技术的飞跃让这些研究成为可能。1997年，还只能一次只对一个单核苷酸多态

性（SNP）进行基因分型；到了2007年，使用芯片技术和自动机器系统可以对个人的一百万个SNP进行基因分型。GWAS在特定位置正确识别碱基腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）、胞嘧啶（C）、胸腺嘧啶（T）的精确度超过99.99%。鉴于相关机械可以处理一百万个SNP，可以从其他平台上高精确度地检测一定数量的基因分型，这项技术取得了卓越的成绩。联合这项技术还可以将单体型图的编码目录检测应用于GWAS领域。

第一个GWAS的相关论著发表在2005年4月。该项研究是调查同年龄相关的黄斑变性（AMD）。这是最常见的失明病因，美国有700多万人患此病。研究者检查了96个AMD患者和50个未患病者的116204个SNP标记作为合适的对照组。他们发现了一个特殊的编码变异，在染色体1上的基因单体型称作补体因子H（CFH），CFH携带者一生中患AMD的风险比正常人高7倍多。该基因组片段的测序准确地描述了外显子中的变异——简单的编码改变用氨基酸组氨酸代替络氨酸——是该病的根源。值得注意的是，三个独立进行的研究及其发表的论文都重复了这项发现。

凭借数量有限的患者和很少数量的标记SNP(对欧洲裔进行队列研究至少要250000人)，所作的基因组科学研究取得的成绩让人十分吃惊。通过对受累所在基因组段的测序可以粗查到起作用的、与致病有关系的SNP，AMD的疾病易感性高达7倍归因于共同SNP的确带来一种打击。在这之前，我们所有对此病的了解只是认为患者患有视网膜炎症，而有上千种的基因可能与这种炎症有关。一种常见的、复杂的、严重的疾病通过GWAS研究得到了破解！

“复杂的”这个词在这里具有重要意义。在基因组出现前，遗传疾病唯一得到破解的方法是简单遵循孟德尔遗传表达模式。遗传疾病可以是常染色体显性遗传，（意味着从染色体1到22必须只有一个拷贝）；常染色体隐性遗传，（疾病需要两份拷贝才能显现）；性联遗传的，（X或Y染色体其中之一

上）；线粒体损伤，（属于细胞的能源中心，有自身的DNA，反映其自身的细菌来源）。这些病在人群中相当少见，也当然难以在遗传的水平上加以理解。例如囊肿性纤维化(Cystic fibrosis)、亨廷顿氏舞蹈病、家族性黑蒙性白痴（Tae-sachs disease）；这些病和两千多种其他疾病已经被编录在线人类孟德尔遗传病数据库（Online Mendelian Inheritance in Man database）。

除了少见或常见的特点之外，在孟德尔疾病和复杂性疾病之间还存在明显的差别。对于孟德尔疾病，常见的是单个基因的一个突变或不同的多个突变导致发病。如果某人出现基因突变，很大可能疾病会随之发展，也就是所谓的高度渗透突变，属于较确定致病的。而在另一面，每个复杂性疾病是由多个不同的基因引起的。这些疾病并非按经典的孟德尔遗传模式一代代相传，而且与疾病相关的变异也只有很低的渗透能力，其表达模式也很随机。由此，对黄斑变性这样的复杂疾病，我们只能认为所识别的单体型有高度可能与疾病的进展相关联，而非确定致病。

尽管黄斑变性的研究成为基因组圈内知名的事件，仍有两点需要说明清楚以免过于乐观。第一点很简单，这个研究结果有点类似中彩。后来，针对复杂的，多基因遗传病所进行的上百个后续的GWAS研究，虽然有几个明显的例外，但现在已经清楚，单个单体型很少会对某特定疾病表达出如此高的风险。第二点，即使是100万SNP也只占基因组的0.03%，即便应用了单体型方法，也只算是粗略地一瞥。虽然如此，GWAS提高了名副其实的雪崩样多的数据，在遗传学领域内还从未见过这种情况。在GWAS研究的早起，我和同事发表的题为《基因组学的淘金热》（*The Genomics Gold Rush*）的报告中提到了前所未有的连环发现和该领域中令人兴奋的事物。几乎每周有关于疾病易感性基因的主流报道和研究成果突出着这个年代。相关论著在2007年中期最早开始出现，在此之后，几乎每周都会（在生物医学研究领域中最有影响的

杂志中的)《自然》、《科学》、《自然·遗传学分册》和《新英格兰医学杂志》上见到有关的论文。图5.2显示1200多项GWAS研究获得的显著成果发表在主流的同行审阅的杂志上；200多种复杂疾病(主要疾病)的基因组的框架按照染色体(和特定编码)区域加以绘制。

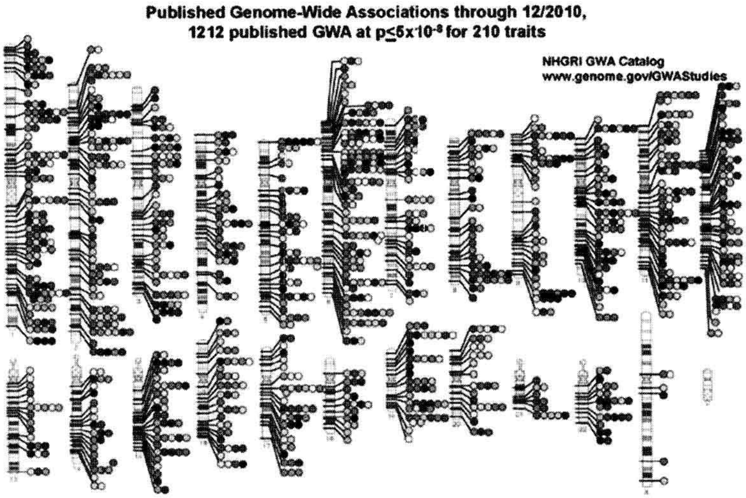


图5.2 2005年至2010年间的全基因组关联分析成果图。由染色体及染色体位置组成的复杂性状密码图表。

GWAS代表着一种独特类型的科学，无预先假设(hypothesis-free)。而不是预先假设一个特定的基因或一组“候选”基因与某个疾病相关。GWAS可作为公正无偏向的方法可以让人类基因组“申述”。开始搜寻时，没有候选者，没有提名权；如果结果显现，基因组的某个区域被选出，并统计学意义上无可争辩地与所要研究的疾病相关。

无预先假设的研究有着惊人的影响力。大多数有所发现的基因组区域先前从理论上讲与疾病毫不相干，其中有与黄斑变性有关的CFH基因，与肥胖

有关的FTO基因，与糖尿病有关的TCF7L2基因，有长长的一组名单可供举例。GWAS也显示多个基因通过特定的途径也可与疾病关联。例如，克罗恩病（Crohn's disease），是小肠的衰退性疾病，是“自噬性”疾病的结果，自我消化自身的细胞。通过积累串联多个大型的患有或不患有克罗恩病的队列，通过积累15000多例患者和14000个不患该病的对照组成员，辨识出70多个易感性位点。其中只有少数位点与自噬缺陷有关，在确诊的同样疾病的患者中清楚地发现的许多分子结构可资证明。

对于2型糖尿病，基因中含有几种不同的致病途径。问题可能在胰岛素的产生、胰岛素分泌、胰岛素转运、或者胰岛素受体。GWAS可以从根本上帮助更准确地确定某个特定人糖尿病的分子学基础。无预先假设的GWAS也揭示同样的基因可能在多个疾病中暗藏。1型糖尿病，被认为属于自身免疫的过程，GWAS研究后与该病相关的第一批26个基因中的19个属于免疫调控基因。令人惊讶的是，例如，指向糖尿病易感的基因变异也暗示着胰腺癌，以及多种其他癌症和多种其他自身免疫性疾病。

尽管如此，GWAS也有许多不足。例如，80%以上的基因组的识别位点并不在外显子，而且，单纯了解相关的编码远非可以管窥所怀疑疾病的机制那么简单。况且，除了黄斑变性的病例，对于其余的绝大部分疾病的实际根源或其功能性单核苷酸多态性变异尚未被揭示。大部分编码只是表示极小的危险度，一般也就是10%到20%，所以并非特别强的标志信号。重要一点在于，与疾病相关和可以预测疾病存在本质区别。易感度指标来自大样本的人群，将所得到的数据用于特定的个人属于推论。事实上，所有的GWAS属于实时快照，将病例组同对照组相互比较得出是或否的二元排他归属，由此推论出个体的生存危险，而非断定在某特定年龄可能出现的某种情况。除了诸多的不确定性，有数十个单核苷酸多态变异与下述一系列复杂特性中的某个

相关：有70多个与节段性回肠炎（Crohn's disease）有关，有150多个与身高有关，有50多个与2型糖尿病有关，等等。

通过进行多重比较，大部分的变异存在统计学相关：结果是假阳性相对结果是真阳性的可能性大约只有一亿分之一（称作结果的P值）。然而，其临床意义仍然存疑。当某个患者带有两种不同的与疾病相关的单核苷酸多态基因变异，基因变异之间是否有相加或相乘的相互作用，（也别忘了两种基因变异之间也可能有互减的相互作用），毕竟我们并不知道大多数疾病的基因变异是否相互影响，从而让问题变得更复杂。基因与基因的相互作用称作异位显性，是我们了解人类基因组动态的一个大黑洞。在一系列基因表达中，很少存在单独一个基因成为唯一的主要角色。这个论点，是研究基因网络结构相互作用的系统生物学的基础。基因网络结构非常复杂，其间或需要对生化途径中的多元素或某一“节点”的干扰才会出现有意义的改变。

此外，将多个对家族性病史疾病作传统预测性GWAS的研究进行比较后，GWAS所提供的我们业已知道的以外的信息极少。尤其是冠状动脉疾病和心房颤动的早期研究所带来的失望特别突出。上述疾病的完整长期的家族病史所提供的总的预测能力和疾病的基因族群的几乎一样。换句话说，需要强调的是对疾病生物学的认识的进展，与“遗传学占星术”的预测能力之间存在差异。

应用GWAS的数据试图预测易感性的难度所出现的问题部分在于所得到的结果只能解释所研究的疾病的遗传可能性的一小部分。通常是研究单卵双生和异卵双生的双胞胎间的差异来确定遗传可能性。许多常见疾病都有一个重要的遗传成分，但GWAS只是代表性地诠释了其中的十分之一。

其他未得到揭示的90%的疾病，被称作“遗传失传”，或借用天文学名词，叫做基因组的“暗物质”。在全基因组关联分析（GWAS）和人类基因组单体型图（HapMap）之前普遍认为常见变异导致常见疾病。黄斑变性的研究

属于早期阶段的幸运：研究揭示了黄斑变性的主要遗传可能性的根源，从而导致研究者过度自信。如果将“常见”定义为5%的发病率，单核苷酸多态性尚难以大部分解释常见疾病的遗传可能性。

十年之后：纪念第一个人类基因组测序

考虑全基因关联分析（GWAS）中所面临的困难，毫不让人惊讶的是，在2000年6月，人类基因组测序的第一个草图的完满覆盖与此形成鲜明对比，2010年6月的十周年纪念的媒体应对明显消极和令人深省。《纽约时报》的头版标题《十年之后，基因图几无促成新疗法；医院有限，虽早有承诺，但病源确信难以找到》（*A Decade Later, Gene Map Yields Few New Cures; Medical Uses Limited; Despite Early Promise, Diseases' Roots Prove Hard to Find*）在题为《基因组的十年之后》（*The Genome, 10 Years Later*）的社论中，纽约时报写道：“未来十年间，科学和工业所面临的任务至少是具有挑战性的比如对人类基因组的最初破译。”史蒂芬·霍尔（Stephen Hall）在《科学美国人》杂志的文章《推迟变革》（*Revolution Postponed*）中写道“人类基因组计划迄今仍不能像科学家保证过的促成医学奇迹。”《快公司》杂志的专题《基因圣经》（*The Gene Bubble*）的文章开头写着：大约十年前，当人类基因组最先开始测序时，世界都欢腾了，因为据说新的基因特效药物可以帮助骗过死亡。得出的结论是：常吃绿色食物。维克多·麦克埃尔赫尼（Victor McElheny）在他《绘制生命地图》（*Drawing the Map of Life*）的书中强调“为医学相关性去奋斗”。马特·雷德利（Matt Ridley）在《华尔街日报》题为《基因组失信的承诺》（*The Failed Promise of Genomics*）的文章中认为“奇怪的是基因组总是被作为医学故事来推介，然而基因组又老是

难以提供有用的医学信息。”《今日美国》的报道带着一点乐观《人类基因组：巨大的进步，众多的难题》(*The Human Genome: Big Advances, Many Questions*)有意思的是，《经济学人》杂志对人类基因组计划以后的十年有着明显乐观的解读，在题为《生物2.0》(*Biology 2.0*)的专题报道中，作者宣称“生物科技正处于美好前景的边界”，《经济学人》杂志还对其他普遍的失望作出回应，并断言基因组学虽然还没有能提供出药物，但将来一定会的。

《科学》杂志发表的题为《主要心脏疾病的基因难以确定》(*Major Heart Disease Genes Prove Elusive*)的文章中引用了我的话：“到头来，我们拿到一堆位点和基因，但其中没有一个与患心脏病的危险增高有什么关系。也没有一个能更改我们对心脏如何病变的认识。对心脏病的认识的提高尚待时日。”另一位来自格莱斯顿(Gladstone)研究所的心脏病学研究专家迪帕克·斯利法斯塔瓦(Deepak Srivastava)则更为悲观：“对300、500百人的研究毫无结果，又对1 000人开展研究，还是一无所获……回顾过去，全基因组关联研究不值得为此付出的开销。”

但事实上，所有这些文章忽略了全基因组关联分析(GWAS)中发现的主要势头，及其对医学实践即刻的潜在影响。这与疾病的易感性发现无关，但实际上，GWAS探究何种基因负责与处方药物相互作用——这就是药物基因组学。

药物基因组学

丙型肝炎是全球最棘手的健康难题之一，全球人口的3%患丙型肝炎，大约有两亿患者，36也是肝硬化和肝癌的首要病因。丙型肝炎的标准治疗方法是应用聚乙二醇化长效干扰素(PEG -interferon- α)，联合利巴韦林，治疗杀

灭病毒，并持续给药一年。在美国整个治疗需花费5万美元。该长效干扰素会使几乎每个使用者出现感冒样症状。但更为糟糕的是，该长效干扰素只对一般的使用者起效，欧洲裔相比非洲裔的总体疗效要好得多。

2009年，三个不同的研究组开展预测该长效干扰素疗效的全基因组关联分析，并得以证实。在有单核苷酸变异的白细胞介素28B（IL28B）基因上发现的主控信号与治疗效应有关具备双重的可能性。也可以此解释在族裔血统中疗效的不同，药物作用的恰到好处也是凭借IL28B基因的蛋白质编码，称作干扰素λ3，负责进攻病原体。令人惊讶的是，有需要进入研究的病人数量相当少。一个在日本的这项研究中，GWAS只研究了64个有效的，和78个无效的！基因分型IL28单核苷酸多态性至少在理论上能立即被用于预测哪些病人的传统治疗有效。在新近被证实的药物和20多种其他积极参与丙型肝炎治疗的药物中间，使用长效干扰素治疗无效的患者仍然有很多选择。

可付诸行动的信息

长效干扰素的例子，与黄斑变性的情况不同，可当做后续许多其他药物基因组学全组基因研究的非常有代表性的归宿。这其中也涉及波立维，通用名叫做氯吡格雷，世界上第二大的处方药，2010年的市场销售额达90亿美元。该药通过阻滞能使血小板聚集成血凝块的重要介质血小板受体P2Y12。但多年来，医疗专业人员察觉到该药对病人有迥异的效果。波立维对某些人效果良好，但是对其他人可能毫无效果。

那时所知道的，该药需要通过肝脏代谢才能具备生物活性。2006年，在健康志愿者中开展的研究显示参与波立维在肝脏活化的CYP2C19基因的变异，在药物效果不一致上起作用。许多年以后，多个研究组发表了肯定的证

据表明、在冠状动脉中安装支架后的患者中，CYP2C19基因变异功能缺失型的患者，支架出现血凝块的风险呈三倍上升。同时也恰恰发现，*2等位基因的基因变异所致功能缺失型的患者相当普遍，可以在30%的欧洲裔、40%的非洲裔和50%的亚洲裔中找到。

由于金属异物放置在动脉中，促使血小板凝聚在其表面，放置的支架可以看做是血小板血凝块的负荷试验。常规情况患者需服用波立维和阿司匹林几个月，甚至数年，以避免支架中形成血凝块。大多数支架中的血凝块会导致猝死或心肌梗死，因此可以被当做罪魁祸首。幸运的是，尽管全世界每年有开展200万冠状动脉支架介入手术，支架中血凝块的发生率只有百分之一到二。但也正是这些患者恰恰很有可能其CYP2C19基因变异无法正常代谢和活化波立维。200万名支架手术后的患者中的1%会频繁出现心肌梗死或死亡。所以波立维的药物基因组学的利害关系要严重得多，即便它还不像丙型肝炎涉及几亿人。

在全基因组关联分析（GWAS）研究开展之前，波立维作用的研究者采用候选基因法将CYP2C19基因分型，因为他们认为这可以解释波立维效用的不一致性。但在2009年，萧丁纳(Shuldiner)和他同事发表了波立维全基因组关联分析的报告。在他们的报告中，包含了“曼哈顿图”（Manhattan plot）（见图5.3），图中横轴（x轴）表示所有染色体上的相关位置，纵轴（y轴）表示整个基因组30多万单核苷酸多态性（SNPs）的P值（P-values）（技术上讲实际是-log10P）。表型（所评估的临床特征）是指服用波立维一周后的400多位患者血小板凝集被抑制的实际范围。这样的图之所以被称作曼哈顿图是因为看起来有些像纽约的天际线。在这个研究中，GWAS揭示了在基因组特定的位点的众多SNPs中的一个独立的“峰值”，而这就是所在的CYP2C19基因簇。这当然不能解释波立维所有的效用的差异，但是通过多项研究表明其为最重要的影响波立维效应的常见基因变异也是确凿无疑的。

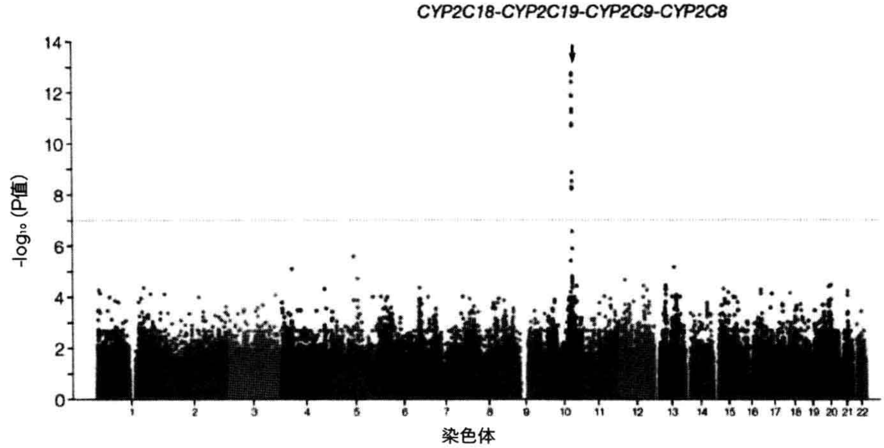


图 5.3 通过类似天际线的“曼哈顿图”图解显示波立维的相关全组基因研究。在这项研究中，细胞色素簇与波立维的代谢相关，也是唯一常见的变异。

至少两个研究单位（斯克利普斯（Scripps）学院和范德堡（Vanderbilt）大学将这个发现应用于临床。在其下属的医院中，安装支架的患者也同时进行CYP2C19簇功能缺失型基因变异的筛查。如果找到相关变异，患者将换服其他药物，（药物不依赖基因参与药物活化的功能缺失部分），或加大波立维的药量，有些病人这样做后也会取得疗效。

GWAS研究的其他例子证明存在影响药物治疗功能的关键基因。华法林是常用的用来血液稀释的药物，全美每年有2 000万的处方量。该药帮助预防人工瓣膜置换后的患者或房颤的患者，以及患有深静脉炎或多种其他血栓性疾病引起的已有血栓形成的患者避免卒中。一项关于华法令的作用的GWAS研究显示三个主要的基因对药物的效用起重要作用。一个是VKORC1基因，编码使维生素K在血凝块形成中起作用的一种酶，（华法林阻止该酶的作用）。其他两个是细胞色素，CYP2C9和CYP4F2，参与活化药物在肝脏中的代谢。

华法林对患者的效用也千差万别。有些患者每天只需要1毫克，而其他的确需要20毫克。事先的基因分型可以帮助避免不经意的剂量过低或血凝块形成的可能性，同样也避免药物过量引起的出血可能。其他的GWAS研究，是在最常用的2型糖尿病的药物二甲双胍，以及治疗癌症和自身免疫性疾病的氨甲蝶呤中开展，以证明基因变异参与调控药物的效用。研究中也显示迄今为止常规基因分型的作用是好坏参半的，也把基因型向导的剂量预测的难题留到了今天。

药物的关键副作用的GWAS研究也是这个领域内取得显著进展的另一方面。疾病控制中心的报告中指出每年美国有7%的住院病人与药物的副作用有关。来看丙型肝炎的治疗：可能引起15%的患者出现溶血性贫血。GWAS也显示三磷酸肌苷焦磷酸酶（ITPA）基因变异实质上与该副作用的发生和避免有关。他汀类（Statins）药物是治疗高胆固醇的药物，也是属于世界上处方量最大的药物，最主要的不良反应是肌肉炎症。在SLCO1B1基因上的常见变异与肝脏摄入他汀类药物有关，也非常严重——携带有两份拷贝的变异基因的患者出现严重肌肉严重的风险几率超过20倍。GWAS研究也显示一个等位基因影响着抗生素氟氯西林（flucloxacillin; Floxapen）可引起肝脏毒性的令人不安的副作用。HLA-B*5701基因变异会带来80倍的肝损伤风险。在对他汀类药物和抗生素药物的GWAS研究中，分别只有85例和51例需要把所观察到的弄清楚！

同样，GWAS显示一种常用于许多神经内科疾病，如三叉神经痛、癫痫、糖尿病性神经炎和偏头痛的药物卡马西平（卡马西平，Tegretol）的不良反应的基础。这个要主要的值得关注的副作用是引起严重的过敏性反应，从全身皮肤的皮肤皮疹到威胁生命的皮肤坏死。2011年，欧洲裔患者的该药不良反应的危险等位基因被GWAS只针对23个患者的研究所发现，人类白细胞抗原

（HLA）等位基因变异，（HLA与包含有基因组部件的主要组织相容性复合体有关），携带有20倍的危险，会出现严重的皮肤开裂，造成表皮坏死松解。在台湾对所有服用处方药得理多的患者进行的常规基因分型筛查（对亚裔患者测试不同的HLA危险等位基因）中，显示引人注目的风险下降，（在4400多个药物治疗的患者中发现0个）。

另一个强有力的抗炎药物属于环氧化酶-2（cox-2）抑制剂，名叫罗美昔布（lumiracoxib），与万络（Vioxx）和西乐葆（Celebrex）同级，许多国家的市场上商用名为鲁米昔布（Prexige），由于罕见但十分严重的肝脏毒性而退出市场。一项GWAS研究显示HLA基因变异（HLA-A-B*5701）者用该药后肝脏损害的发生风险会上升五倍。通过基因分型以筛查出对肝损害风险极大的患者，加以“解救”，从而甚至可能为该药的回归铺平道路。

尽管取得了一些成果，但大多数药物并未有幸经过GWAS研究。即便如此，25%以上的常用处方药带有遗传学信息，有助于指导用药。许多用于治疗癌症的药物，都属于这个范畴：阿巴卡韦（abacavir，Ziagen），作用于和罗美昔布一样的HLA等基因位点HLA – B *5701；5-氟尿嘧啶（5- fluorouracil，Efudex）；伊立替康(Irinotecan，Campostar)；咪唑硫嘌呤（azathioprine，Imuran）和6-巯基嘌呤（6-Mercaptopurine）。其他值得注意的有较强的（即使并不从GWAS获得）基因信息以帮助选择或确定剂量的药物包括心衰的β-阻滞剂；顺铂（cisplatin），会引起儿童的听力下降；阿替洛尔（tamoxifen），用于治疗乳腺癌；二甲双胍（metformin），用于治疗糖尿病；以及琥珀酰胆碱（succinylcholine，Anectine），是麻醉时的肌松药。

与GWAS在预测药物效应方面的成果形成鲜明反差的是，在识别疾病的易感性方面的成果却乏善可陈，更像是自然选择的作用结果。考虑到成百上千年来，人类面对多种疾病袭扰仍一路进化，药物对人的作用可以被看做是

“新新事件”。至今还没有机会能够选择针对基因组的药物。寻找影响药物效果的关键的基因变异可以比作射击粮食堆垛，多么显而易见的靶子。然而值得注意的是，在疾病易感基因和药物效用基因两者之间的成果反差，并不意味着我们将来无法找到预测疾病易感性的方法。毕竟，我们对基因变异在掌控疾病和不良反应易感性两方面的认识还远未结束。明确的下一步是在对基因组粗略审视之后，认真分析每个碱基或至少对基因组特定区域的每个碱基加以分析。掌握更多的细节，深入了解DNA序列，才能不断推进这个领域的研究。

转向测序

我们现在知道“常见变异，常见疾病”的理论无法全面解释复杂性状和疾病的遗传可能性，因此基因组学转向更罕见的变异，探寻0.1%甚至更低的等位基因频率水平。很多研究指出如此低的频率变异遗传外显率会高很多。例如，对于血中“有益的”高密度脂蛋白（HDL）的水平，几个基因的多处罕见变异，总体来说，能很大程度上解释低水平的高密度脂蛋白(HDL)相对的共同特性。遗传外显性较高的罕见变异在严重肥胖、1型糖尿病、精神分裂症、和许多自身免疫性疾病患者中被找到。值得重视的是，其中一些变异并非单核苷酸多态性（SNPs），而是代之以结构性的变异——或是基因缺失或是拷贝数变异（CNVs）(见图5.1)。由此引向另外一个关于遗传可能性缺失的问题。当单核苷酸多态性成为人类基因变异最常见的形式，其他的结构变异也很严重，且未被恰当地强调。全基因组关联分析中的单核苷酸多态性可以作为某些结构变异的标志，部分的拷贝数变异，但是是非常不完全的。这些

结构变异的整个图谱和被揭示需要依靠数以千计的对具有关注的(显性)条件的人全基因组测序。

优化的综合测序调查应该像基因组关联分析一样是无预先假设的。还有两种无预先假设的基因组分析方法:外显子测序和全基因组测序。

外显子测序

外显子测序是指对实际上与编码蛋白质相关的1.5%的基因组测序。这个测序过程是帮助我们寻找功能性的变异——之所以这样讲，是因为他们影响与疾病直接相关的编码蛋白质的结构和功能。相比全基因测序要在干草堆里挑出针来，根据大小，外显子测序要简便得多。外显子测序可找到千分之十的变异，而全基因测序遇到超过五十万个变异。窍门就是找到起作用的那个或那些变异。最好的确定该基因变异是否是起作用的那个的方法是繁殖有基因变异的老鼠，(即直系同源基因变异，也就是老鼠的基因突变与人的基因突变相同)，观察老鼠是否将疾病的显型概括表现。但很少有其他形式的试验能被支持或证实并得以接受。例如，电脑模拟下以电脑来预测某物质的编码变异是否显著改变蛋白质的结构或结合特性，(如破坏酶的催化部位，——本质上起作用的那头)。对外显子以外的基因部分，这个任务非常复杂——我们迄今尚无办法预知基因组常规变化的功能。

相比于全基因测序，外显子测序的低费用和快速完成，近来也让外显子测序很热闹，成为破解疾病的首选方法。作为结果，借助外显子测序确定了以前不明根源的各种各样罕见的孟德尔病(Mendelian disease)。数种癌症，如卵巢透明细胞癌和葡萄膜黑色素瘤，通过外显子测序确定了关键的突变。发

现病因的努力也扩展到不明原因的智力障碍、脑畸形、甚至西藏人适应高海拔的能力。因此，外显子测序的第一年就取得了突飞猛进的成绩，全球的基因组团体也在热情地你追我赶。第二阶段的基因组淘金热正在正式展开。

但是外显子测序并非没有缺点。这个方法并非“无预先假设”，测序有效的前提是基因突变存在在外显子中。真正要在遗传性疾病中解决问题，需要找到制胜的砝码——下一步在更大范围内开展全基因组测序就成为必然。

全基因组测序

就像我和我的一位同事在2007年写：“最终，当全基因组测序进入实用阶段，而且检查费用可以承受，基因组相关的健康和疾病的检测会越来越容易得到解决。”目前尚不能开展实用性的全基因组测序，且检测费用也不现实，但过去几年取得的成果远远超出任何人的预想。

最初的研究开始于1970年代，是手工检测，使用放射性同位素标记。凝胶技术的应用开始于1980年代，到了1990年代开展自动化测序。但是即便在那时，每天也只能对不到10000个碱基对测序，每个碱基检测耗资10美元；到了1990年代中期，毛细管测序得到应用，这项方法最终将每天监测的碱基对从15000个增加到超过100万个，每个碱基的检测成本降低到1美元。像尼古拉斯·沃尔克的医生那样把外显子测序和全基因组测序引入现实生活中的原因在于“大规模并行测序”仪的投入使用，得以同时检测成百上千的基因序列段。2005年在454生命科学平台仪（454 Life Science platform上）每天可以测序100万个碱基对，到2010年（使用Illumina HiSeq和Life Technologies的

SoLiD 4测序仪）每天测序增加到250亿个碱基对，检测速度上千倍地提高，而每个碱基的检测成本从0.01美元下降到0.000001美元。这样的提高速度也让摩尔定律见了鬼。

回顾一些标志性的成果所付出的时间和开支，有助于展望将来。第一次人类基因组测序，实际是众多人参与的一个大混战，用了十三年，花费了27亿美元。2007年，克莱格·凡特博士的基因组研究花了四年时间，耗资1亿美元。沃森（Watson）的基因组2008年只用了四个月的时间，花费掉了150万元。到了2008年11月，许多人类基因组只用一到两个星期测序，成本十万美元。2009年斯坦福大学教授斯蒂芬•夸克（Stephen Quake）在一周内对自己的基因组测序，花费不到五万美元。到了2010年，一家领导基因组科学研究的Illumina公司，花费28000美元进行全基因组测序，新建立的Complete Genomics（完全基因）公司声称，在不久的将来只花费5000美元即可完成全基因组测序。2009年底，他们在《科学》杂志上发表关于多项人类及应组测序的研究结果，并断言“高精准度，用于测序中的支出的可以负担得起的4400美元成本，和可扩展的检测设备，促成完成在大范围的基因研究中检测到罕见的变异的人类全基因组测序。”到2011年底，Complete Gennomics公司每月开展的人类全基因组测序已达约1000例。

如此高的检测能力令人吃惊，但是只有一部分从临床角度认为全基因组测序是很有必要的。另一方面，是精确度的问题，而实际上，这也是设立的1000万美元的Archon X prize大奖——授予第一个在十天内完成100个人类基因组测序的团队——尚未颁布的原因。测序设备的精确度是测序覆盖的深度所决定的，这个测序深度是指测序时，被测基因组上平均单个碱基被测序的次数。如果平均是40次，这就是通常认为的深度测序，虽然应该记住，这是一个平均值，有些碱基可能被测序100次，而其他的可能只有10次。但在

“饱和”点上，进一步的深度测序并不能根本的或实质性地提高精准度。

另一个关键的测序的度量标准是指测序阅读长度。在毛细管测序时代，当标准的Applied Biosystems（应用生物系统）公司生产的仪器可以测序阅读1000个碱基对时，这不太算是个问题。从对测序阅读低于40个碱基对开始的大规模并行测序，到目前为止，已经可以对几百个碱基对并行测序。但寻找插入和缺失（InDels）、拷贝数变异（CNVs）、染色体倒位以及诸如此类的结构变异时，不幸的是，短片段的测序阅读毫无意义，或甚而起误导作用。要记得，所寻找的罕见的极少发生的基因变异，人群中只有不到百分之一甚至比这低得多的发生率。如果寻找在人群中只有千分之一发生率的变异，测序的精确度为99%，30亿个碱基对的测序假性率为1%，就会出现300万个碱基对的假阳性变异。因此，确切地被发现的罕见变异的数量也达300万，意味着所有阳性发现中有一半是假阳性。将假阴性剔出是个大累赘。相应的，改进测序的覆盖深度和阅读长度，尽可能将测序的精确度提高到100%，为此所做的一切努力都应该让测序和接下来的数据解读具备实用性。尽管测序成本有显著降低，但还远远不够，但这也不意味着竞争后不会达到预期的目标。

竞争的激烈程度我有幸于2008年2月在佛罗里达马可岛举办的基因组测序年会上亲眼目睹。每个基因组测序公司在会议上全情投入，毫无保留地将公司名字和产品印在多达千种的与会者的会议纪念品上。不同的测序公司——Illuminated，Life Technologies，Pacific Bioscience和Helicos公司承担了会议的用餐。Pacific Bioscience公司，当时公司还在私下运作，把这次年会当做公司“发布会”，承办了海滩上的篝火晚会和庆典。即便我的宾馆房卡上也印着某家测序公司的名字和公司商标。

我参加了由Pacific Bioscience公司赞助的座谈会，讨论在医学基因组研究方面取得更大进展时，测序还能做到哪些事。照例，会议的重点是用最少

的时间做最更多的事；会上，公司代表介绍在未来的某一天，能在15分钟以内对人类基因组测序（然而三年以后，他们也尚未对一个人类基因组完成测序）。当我到达会场时就意识到座谈会错过了一个根本的问题。每个人都在老生常谈关于精确度、覆盖深度、阅读长度、测序能力和成本。但是，我想知道，哪些人，哪些患者应进行测序？为了取得研究遗传性缺失的实质性进展，需要对数以千计的人群——有些人有特定的病情，有些人没有特定的病情作为合适的对照，——进行全基因组测序。而且，需要确定对照组是真正的对照组，对照组中没有人会患特定的病情，否则，就不应该在对照组中。

事实上没人谈到这类研究。千人基因组计划（1000 Genome project），一项国际性的政府资助的协作项目正在进行中。所进行的测序对象是随机选择、匿名的、健康情况事先未知，呈低的测序深度覆盖。当时或即便在几年以后，也没有我考虑到的人群测序的相关计划。也有少数例外，例如对数千名2型糖尿病病人进行地大规模基因测序。很大的原因是检测费用：即使到2011年，不管是Complete Genomics公司还是Illumina公司全基因测序的价格低于5000美元，任何这方面研究的开支仍然需要1000万美元以上。

凯文·戴维斯（Kavin Davies）在他2010年出版的书《1 000美元基因组》（*The 1 000$ Genome*）中写道，测序的价格会持续走低。但即便是花1000美元进行基因组测序，也未必搞定所有支出。测序成功还只是开始，深入解析才是限速步骤，现在估计这方面的成本在数十万美元。如果每个人的基因组测序覆盖是30次，需要处理多达900亿的碱基对。当然，测序是分段进行地，随后待整合后再与对照参考基因组对照，与已知的功能性变异比对注释。接下来“数量分析专家”（新型数学专家）会接手：将主基因分析、计算生物学、和信息学用于找到有意义的发现，将原始的测序数据转变为真正的信息。典型的人类基因组测序与对照参考基因组对比出现约300万给基因序列变异。

大约10万个单核苷酸多态性（SNPs）被视作“异常的”（最早在被测者中找到），其中的15000到20000的SNPs在外显子中存在。由于越来越多的人在做全基因组测序，SNPs被发现的几率会减小，存储在核苷酸多态性数据库中(dbSNP)，异常变异的数目也相应日渐减少。

人类基因组功能临床注释是另一个重要步骤。有关对斯蒂芬·奎克(Stephen Quake)快速自我测序试验的报道有三位作者，为得到相关原始数据花了一个星期。但当开始注释基因组，需要31位研究者耗费数百个小时翻阅基因组变异和相关的文献资料，从而找出哪个基因才是有临床意义的。奎克本人有患糖尿病、冠状动脉疾病、肥胖的风险，但特别让人感兴趣的是63种可被预测的药物基因组学相互作用，其中包括波立维（Plavix)无法代谢、华法林（warfarin）用量需要降低，对β-阻滞剂和常规降血糖药物无反应。另一个罕见变异是，他还患有囊肿性纤维化病，而他以前自己并不知道，由于这属于孟德尔隐性性状（Mendelian recessive trait）需要两份罕见变异的标本，他和他妻子联同进行相同测序得到的数据会更有用。同时还注意到奎克的表亲在十九岁时猝死，死因不明。在2011年，据说他的表亲的DNA将被测序，这是第一例“分子学尸检”。

因此，从全基因组测序中我们可以了解到很多东西，但这种测序属于，并将继续属于奢侈的范畴。今后其临床应用也是相当有限的。由此目前战略中全基因组测序（WGS）主要应用在癌症。对肿瘤和种系细胞DNA(germline DNA)进行配对测序，已找到若干癌症的驱动突变。第一例是白血病患者，8个基因的小子集被确定与癌症驱动相关。在寻找过程中，研究者对980亿个来自白血病细胞的碱基对测序（基因组测序达30次），配对的420亿个碱基对来自种系细胞（取自皮肤细胞，测序十四次）。几种实体肿瘤，包括肺癌、乳腺癌、和胰腺癌，已被测序。在小细胞肺癌，全基因组测序确定

的信号与烟草暴露相关。全基因组测序也应用于家族中有四人患有米勒综合征(Miller syndrome)，这种罕见的孟德尔性状的疾病，提供超出外显子测序的增量结果，这个方法也曾在先前被用于这类孟德尔性状的疾病（确定第二个基因突变）。全基因组测序也用于在特定家族中寻找夏-马-度病（Charcot-Marie-Tooth，遗传性运动感觉神经病）的基因缺陷，还用于研究患多发性硬化症的同卵双胞胎的发病差异（一个发病，一个未发病）。74 最后这个研究，令人惊讶的是无法解释这样的神经疾病发病情况，这也证明了人类基因组有多么复杂。

基因组测序拯救生命

本章节开头所提及的尼古拉斯 · 沃尔克的故事，揭示了基因组测序的真正作用。医学上常常使用专业名词“先天的”或“原因不明的”来实际表示“尚不知道”。就像提到的这个孩子，需要通过连接腹部皮肤和小肠的造瘘进食。进行了100多次的手术，试图修复奇形怪状的肛瘘，医学上从未遇到过类似情况。最后在几乎要放弃所有的希望时，当时尼古拉斯长期持续住在层流室内，间歇性地反复感染，他的威斯康星医学院的小儿科医生要求对尼古拉斯进行基因组测序。

检测结果完全出乎意外，他的病源自X染色体连锁的凋亡抑制基因（XIAP）发生突变，这个基因和免疫系统的激活密切相关。幸运的是，有办法修复这个基因突变，利用脐带血移植取代产生白细胞的造血干细胞，造血干细胞是人们免疫反应的基础。这类移植手术事先从未考虑对沃克实行。对基因组的认识以及治疗决定促使将尼古拉斯从濒临死亡迅速转向到一个康复的

5岁男孩。现在在威斯康星医学院，有40多个孩子排队等待基因组测序的结果，也就是在分子DNA水平说明患儿如何病了。医生、遗传学者、遗传病专家、和伦理学者组成的委员会会聚讨论在患儿的常规医学治疗已经走投无路时，是否有权对患儿进行基因组测序的规则基准。该委员会同时也决定着患者的优先次序，决定下一个测序轮到谁。

沃克的病案是该类病的首例，也是第一次，可以预见未来医学中会不再使用“先天性”或“原因不明的”这样的专业名词。许多病人辗转在不同的医学中心，是因为他们的病无法确诊，或无法找到有效的治疗方法，他们也仍然罹患病痛。密尔沃基的委员会同意对指定的病种进行基因组测序的费用额定报销，这样的好事特别让人开心。病人能优先于广泛地和花费巨大地尽心医学检查，更不要说优先于徒劳地治疗，尽早地开始基因组测序，相对后期延长的生存时间也确实是很划算的。

2011年，对患有严重的运动障碍（肌张力障碍）的十余岁异卵孪生的患者进行全基因组测序，也导向准确的分子学诊断和高度有效的治疗。这对父母健康的孪生患者的致病突变是“复合杂合子”，意味着突变位于相同基因座上有两个突变等位基因，分别来自其父母，结合在一起导致运动障碍，这个现象相当有启发性和代表性。从而可以通常解释为何在前几代中没有出现过的疾病，在接下来的测序中却肯定能共同发现。

在犹他州的奥格登，有个家庭两代人中有五个孩子，死于莫名其妙的加速衰老的疾病，这种事从来没遇到过。通过对这个家庭进行基因组测序，从而准确地描述出基因突变位于X染色体76。对于这个家庭，借助体外受精选择不携带突变基因的胚胎可以有效预防现在称作奥格登综合征的疾病。

极少见的普罗特斯综合征的致病根源是约瑟夫·梅里克缺陷，也就是“象人”，最后被界定为蛋白激酶B（AKT）1的基因突变，同时也是许多癌症基

因突变所在。

尽管取得的成果令人鼓舞而且显现积极，仍然需要看到类似更多的病例以帮助确认是阐明危重的原因不明的病症的病因的新途径。当前，能够进行测序是能解释资料的前提和出路。解析人类基因组，对来源于不同个体DNA的大量数据进行准确地处理和解析，区分（致病的或功能变化的）信号，去除（来自碱基改变或无关的结构的）干扰，仍然是艰难的挑战。当成百上千的患者的基因组的各个表型的所有表达都被测序和解注，就会不再令人犯难。

测序加速的竞赛

测序的竞赛是多方面的，在国与国之间，在主要的研究企业和技术平台之间，在各个基因组科学学术机构之间开展。总部在中国深圳的北京华大基因研究中心(Beijing Genomics Institute)购买了100多台最新一代的测序设备（主要是HiSeq），到2011年底末，已经完成了20000个人类基因组的测序。在北美和欧洲，尤其是美国和英国，使用1000多台HiSeq或SOLid测序设备，到2011年末完成约10000个人类基因组测序。Complete Genomics公司，和Pacific Biosciences公司一样，在2010年成为了公开的企业公司，（而在同一年Helicos公司倒闭），目前每月对上千个人类基因组进行测序，并计划在五年之后，可以对一百万人提供生命密码基因的测序服务。该公司独特的“邮购”全基因组测序（WGS）服务方式是一种有趣的转变，让理论学术或生命科学的实验机构，利用所购买昂贵的仪器设备和试验试剂，为特定的个人提供有显著价值的服务。这种方式将原始测序的结果成为商品，时间会告诉我们这种方式在财政成本核算上是否可行，以及基因组测序结果能否被大多数开展

学术测序的中心广泛接受。

在2010年另一个出场的竞争者是Ion Torrent公司，被Life Technologies公司收购，并推出小型的“桌面型”测序仪，目的并非进行全基因组测序，而专项用于医用测序，例如对细菌性病原体进行快速测序，从而预估某种抗生素会否有效如针对众所周知的致命细菌——耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）。Ion Torrent公司的桌面型测序仪是第一种基于半导体的测序仪，可能代表着测序平台技术的最重大的改变。2011年，使用晶体管第一次进行的人类基因组测序的Gordon Moore公司，是最出色的半导体技术先进技术企业之一。虽然Gordon Moore公司的产品相当于1000个Ion Torrent公司的芯片，对全基因组测序所需的晶体管的数量要呈指数倍的下降还要再等上几年。

这代表着晶体管和测序的最终的技术融合—— DNA晶体管技术。2010年12月，《科学美国人》杂志发表了“改变世界的金点子”十大排行榜，封面上突出DNA晶体管的出现所带来的“技术创新创造着光明的未来”。与阅读荧光标记所需的繁琐的试剂成本和光学仪器不同，这项技术是基因组测序的重大革新：“相对已有的需要昂贵的化学试剂的洗碗机大小的测序仪对已被分割成上千个小的节段的基因进行测序，DNA晶体管测序仪提高的方法实在是太过简单了。”克里斯·图马佐（Chris Toumazou）是伦敦帝国理工学院生物医学工程研究所负责人，也是最早提出使用半导体技术开展人类基因组测序的。他期待半导体技术可以“在几分钟内完成对全基因组芯片”的测序。目前已有的便携式测序仪的样机大小类似手机。如果试制成功并技术有效使用，将在世界范围内带来测序和医学基因组的风暴。

借助所有这些技术设备，计划在2012年末完成对250000个人类基因组的全面测序，在2013年末完成100万个，2014年末完成500万个。Complete Genomics公司的执行总裁克里福德·里德（Clifford Reid）计划从2010年起的

五年内其企业单独完成对100万个基因组的测序。因此未来五年内，应该会有足够多的全基因组测序以进行大多数人类生存的生命密码的解密。

癌症基因组进展

癌症是基因疾病。癌症细胞基因组DNA序列的变化促使癌症发生。当种细胞DNA带有癌症易感基因使个体易患癌症，体细胞发生突变改写正常DNA的管家基因的修复程序。癌组织的基因组中发生的显著的序列变化，从点突变到结构的变异。本章节中我提到过相关的概念（插入、缺失和拷贝数变异）。在诸多例子中,有个特别突出和根本的结构变异：染色体结构重排。这些重排涉及基因组中已存在的结合的DNA链断裂，可发生在同一染色体上（染色体内），或发生在另一染色体上（染色体间）。

这些染色体结构重排常常担负激活作用，形成“融合基因”，将两个先前独立的基因变成杂合体，从而可以显著促进生长和复制，履行“致癌基因”（可以导致癌症的基因，癌的定义包括肿瘤和癌症）的功能职能。致癌基因最早在血液系统肿瘤（白血病或淋巴瘤）中被发现，但目前认为在实体肿瘤方面更为常见，如前列腺癌、某些肺（腺）癌。除了结构重排，癌症的其他基因组改变包括尤其是来自病毒的新的DNA整合，由此导致某种癌症；线粒体DNA的17000个碱基中的突变；以及DNA链和包裹有DNA的组织蛋白中的表观遗传变异（本章节中稍后讨论）。

不容忽视的是，例如香烟或紫外线等的环境暴露可以通过各种机制引发体细胞的突变并成为重要的致病环节。与可能产生各种突变的多种病原相关联的是突变的数量也不小。癌症可能并不涉及染色体结构重排，也可能涉及

数百个结构重排；同样，点突变数目可以少于一千，也可超过十万。对单个癌症来说，有认为存在多达20个“驱动”突变导致细胞脱轨。

驱动突变是癌症背后的作用力量，可以引起耐药性而导致肿瘤复发生长。在22000个编码蛋白基因之外，大约有350到400个与驱动肿瘤生长的体细胞突变相关的基因循环出现。它们不成比例地来自特定的基因家族，其中最重要的是蛋白激酶。

通过确定多个蛋白激酶基因，例如某些特定肿瘤中的表皮生长因子受体（EGFR）、结肠癌基因（KRAS）、和BRAF基因，的重要性，在癌症治疗中，取得了一些引人注目的进展。传统的化疗（结合或不结合放射治疗）依靠多种有毒性的药物不分青红皂白地杀死细胞；新的治疗方法就更为明确治疗靶向。最引人注目的例子之一是BRAF基因特定的点突变（V600E），约60%的恶性黑色素患者中具有上述这个驱动突变。即便接受多个疗程的化疗结合放疗，几乎所有的恶性黑色素瘤患者的会在确诊后的一年内死亡。但如今通过口服激活BRAF突变的靶向药物从而特定地结合突变的蛋白，80%以上的患者仅在治疗后的两周内就会出现瘤体的迅速缩小。通过观察到没有携带BRAF基因突变的患者使用该药物治疗后预后很差，突显该药物疗效的高度特异性。这是个体化治疗特别致命的癌症的范例。

还有许多其他的在生物学基础上与药物偶联的突变可以增强疗效。有两个知名的药物，治疗慢性粒细胞性白血病的格列卫（Gleevec），靶向于融合基因；治疗乳腺癌的赫塞汀（Herceptin），靶向于第二型人类表型因子受体（HER2）雌激素受体。但有更多更新的例子，提到爱必妥（Erbitux），又称西妥昔单抗（cetuximab），会令人想到主要媒体报道提及的马莎·斯图尔特（Martha Stewart）和英克隆（ImClone）制药公司的首席执行官山姆·瓦斯克（Sam Waskal），该药常用于结肠癌治疗。但对携带有KRAS基因突变的患者

使用该药无效。治疗肺癌分类中的非小细胞肺癌的药物易瑞沙（Iressa），又称吉非替尼（gefitinib），被证实通过激活EGFR突变具备显著疗效。同样对于非小细胞肺癌，肿瘤的ERCC1基因缺乏突变的患者接受顺铂(Cisplatinum)化疗可取得显著的疗效。药物索拉非尼（Sorafenib）抑制癌症基因RAF，具有该驱动基因的癌症，（尤其是肾癌、肺癌和甲状腺癌的）患者可通过该药改善预后。对具有ALK融合基因的肿瘤，尤其是某些淋巴瘤和非小细胞肺癌，试验性药物克卓替尼（Crizotinib）有相当高的疗效。对某种类型的恶性脑瘤，胶质母细胞瘤，当MGMT基因甲基化，使用替莫唑胺（Temodar，temozolomide）治疗有效。磷脂酰肌醇激酶-3(PIK3CA)变异基因存在在一系列的肿瘤中，例如卵巢癌、结肠癌、某类脑肿瘤等等，许多药物设计靶向于这个肿瘤基因，并正处于临床试验中。

通过在癌症突变的筛查和测序方面的不断努力，靶向治疗癌症的发现也明显加速。我们已了解到多种多样的癌症中可以发现同一个驱动基因，如BRAF基因不仅存在于黑色素瘤，也存在于结肠癌和甲状腺癌。位于温哥华的不列颠哥伦比亚大学的马可•马拉（Marco Marra）医生，是第一批发表关于对肿瘤测序以改善治疗病例研究的论著者之一，报道一个八十岁伴有肺部转移的舌癌病人，对肿瘤测序后发现驱动基因位于癌症的RET基因（是“转染重排基因”的缩写）。使用以前从未考虑过的一种靶向药物，取得了成功的疗效。将突变和药物之间挂钩，被证明比按癌症种类（如结肠癌或肺癌）指导治疗要有效得多，结果也相当给力。

DNA双螺旋结构有争议的共同发现者之一，詹姆斯•华森，是一位耄耋老人，近来表述癌症在其有生之年癌症可以，或至少已具备一定的条件，被治愈。他说：“我会将癌症治愈的标准定义为，将仅有十万家庭通过我们今天的努力得到拯救，转换成，到今天，将只有十万个人死亡。我们调整两者间

平衡。”通过测序，他相信在未来接下来的几年中，将会知道这样癌症的所有致病基因。

癌症基因组非常杂乱，对其准确地测序和分析比对种细胞-DNA来得更加复杂。很清楚，对肿瘤细胞DNA的测序是治疗的第一步。将患有癌症的患者进行癌症数字化，在许多计划中未来这么做将变得日益普遍，象全基因组测序那样所形成的有关实用性和可负担性同类问题那样，癌症测序有着可观的前景。在未来的几年，上千种癌症将被测序，最终将确定究竟是一系列驱动基因突变，或是外合子或是全基因组测序属于有用的工具。

测序之外：
核糖核酸、蛋白质、代谢产物和表观基因组学

DNA测序是本章的主要内容和大体涉及的领域，但科学的努力和进步远远超过这个范围，涉及术语“组学”所关于的各个方面。在组学这个统称下包括转录组学（来自基因或非编码核糖核酸（RNA）的RNA转录）、蛋白质组学（所有蛋白质的转译）、代谢组学（所有的代谢产物）和表观基因组学。

国际的科学研究致力于描述上述具体内容。其中一个例子是人类基因组表达图解（Human Protein Atlas），由在瑞典、印度、中国和韩国的研究者所领军的研究人员来确定人类蛋白质。尽管只有约22000个基因，但基因和蛋白的对应关系并非1：1，因此，自然而然就成为相当艰巨的任务。蛋白质通过选择性剪接，细胞可以在蛋白质产生后将其改变（或称转译后的修饰），从而以多种形式出现在任何人身上。据估计人类蛋白质组由一百多万个差异蛋白所组成。

对特定的组织在在特定时间段，对转录组进行测序，对所有RNA分子作出定位，读取信息，参考以前的例子普及推演，对基因表达加以分析、并表述基因组如何运作活化。基因表达分析被应用于临床乳腺癌的预后判断，移植后监测排异的一种指标，近来又被引入作为冠状动脉疾病的诊断方法。（我们团队领导的在Scripps学院进行的冠状动脉疾病的基因表达研究被认为是《时代》周刊评出的2010年十大医学突破之一）。在各项上述研究中，对癌症组织、移植后病人和冠状动脉疾病患者所开展大病例组研究，利用白细胞确定与所研究病情一致的基因转录的相关变化。全转录组测序又称做核糖核酸测序（RNA-Seq），已被证实与判别融合基因有关。

代谢组学研究代谢产物或细胞代谢的终极产物，很大程度上依靠质谱分析法技术，用于识别和量化与某特定代谢物的独特的化学指纹。结合其他组学工具，例如在编码区的基因突变，或异常蛋白质，以确定是异常的代谢物还是代谢方式与所研究的疾病和现象有关。

近年来表观基因组学领域的拓展迅猛。专业术语“后成的”所推断有关的遗传可能性与DNA序列无关。有许多例子环境因素通过生殖从而影响遗传可能性：年轻时吸烟会影响到孙辈的青春期年龄；六十年后的胰岛素生长因子-2（IGF-2）基因的侧链上会显示经历饥荒的母亲在胚胎中留下的印记。环境因素的跨代影响有利于搞清和弥合长期以来的先天与后天的争执。

因此，并不存在“完全相同的”双胞胎。即使双胞胎是同卵双生，有着同样的DNA序列，主要受母体的子宫内或围产期环境的不同影响，而带着不同的表观遗传学标志物。这些标志物被以多种方式显示在包裹DNA的元素上（图5.4）：将甲基团添加到基因的侧链上（特别在胞嘧啶（C）碱基上），改变染色质结构（开放或关闭），或影响组蛋白（添加乙酰基或甲基团）。

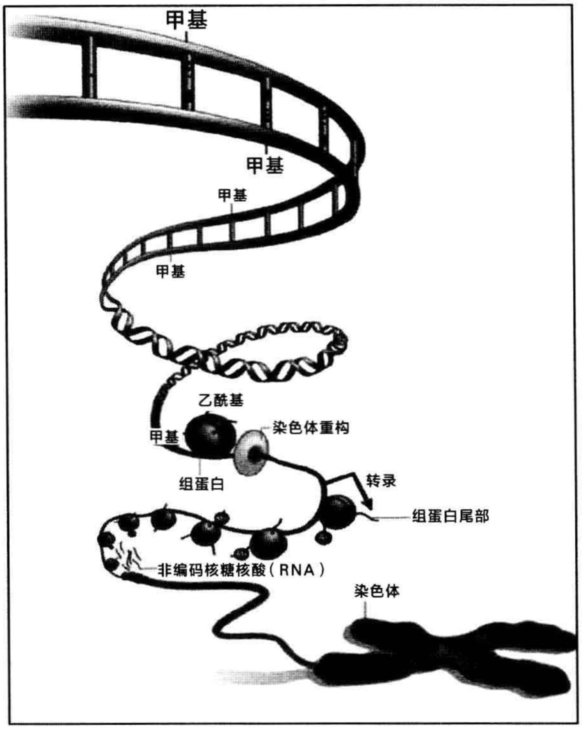


图5.4 DNA示意图（胞嘧啶碱基侧链的甲基化，包裹DNA的组蛋白和染色体结构，及其他特点，包括非编码的DNA）。

与多个国际“需要巨额经费投入的科学研究”项目一起，由美国政府支助的最初名叫“表观基因组路线图”大型协作项目，致力于阐明表观基因组的复杂性。2009年10月，约瑟夫••埃克尔（Jeseph Ecker）和来自拉荷亚的索尔克研究所（Salk Institute）的同事发表了第一篇有关利用皮肤和干细胞进行人类DNA甲基化。他们的成果被《时代》杂志列为当年十大科学发现之一。而往往导致基因表达关闭或“沉默”的表观遗传基因组修饰第一次是被在癌

症中着重提到，近来的众多研究强调其在其他疾病中的作用，包括轻度认知障碍、阿尔兹海默病、如精神分裂症这类行为障碍、以及肥胖和糖尿病等代谢性疾病。特别是许多关于2型糖尿病的研究中突现表观遗传学的作用。其中包括对主要易感性基因TCF7L2开放染色质结构的作用；遗传风险等位基因中的亲本来源序列变异的重要性（打个比方，也就是说只有来自父系或母系的单核苷酸多态（SNP）在易感性传递中是至关重要的）；糖尿病人肌肉活检组织中的关键基因的甲基化。在对实验鼠的研究中发现（实验鼠）父亲提供慢性高脂肪饮食会导致（实验鼠）女儿的糖尿病，这个过程被认为是由于几个基因的甲基化方式的变化所导致。《经济学人》杂志几乎从未忽略过基因组的有意义的发展过程，发表过一篇关于糖尿病的起因的文章，标题为“不要责备你自己的基因”，其中写道：“基因仅仅是从你自己那里得到了坏的指令”。文章的插图中一个女性吃着水果冰淇淋，插图注释文字中写着：“堆积的甲基化组”。

当结束对组学的浏览前，有个“组学”值得再次提及，就是微生物生态组（microbiome）。微生物生态组与生存在我们每个人周围的细菌、真菌和病毒等物种有关。全球有许多在从事微生物生态组谱的研究，中国的肠道菌群代谢研究项目（Meta-GUT project）、新加坡的人类胃部微生物生态组研究、日本的人类生态基因组协作研究（MetaGenome Consortium）、法国的肥胖症肠道微生物生态组研究（MicroObes）、澳大利亚的泌尿生殖系统微生物生态组协作研究、加拿大的微生物生态组发源研究（Microbiome Initiative），以及美国的人类微生物生态组项目。

单就在小肠中的细菌的基因就是人体自身基因的一百倍。事实上，肠道中有一百万亿个微生物，与之相对的是人体中有十万亿个细胞。许多微生物与疾病相关，比如肠道微生物与肥胖症或心脏病，呼吸道微生物与哮喘。由

于目前超高通量测序设备的能力所限这个领域的研究才刚起步。在《临床研究杂志》(*Journal of Clinical Investigation*)最近的编辑评述“粪便中的微生物”中指出：小肠肠道中微生物的超高通量测序在耐药抗菌素和高危人群的确定中的显著价值。有研究者甚至采取将健康者的粪便成分移植到携带有非常难治疗的细菌：艰难梭状芽孢杆菌(clostridium difficile)以作为有可能的益生菌疗法。2011年人类肠道微生物生态组的主要进展就是从上百人中明确分出“肠道型”(enterotypes)。肠道微生物生态组的三种不同类型，是以占优势的或含有最多的特定某种细菌为特点来区分的：分别为拟杆菌型(Bacteroides)、普氏菌型(Prevotella)和瘤胃球菌型(Ruminococcus)。特定的肠道型会影响到各种情况的危险度：结肠癌、肥胖症、代谢性障碍、对许多药物的反应、饮食方式、以及感染时最适合的抗菌药物。这些是个体化新技术研究的重大崭新难题。

个人“消费者”基因组学

回到中心话题：了解了基因组后如何能预防疾病，如何保持健康？什么时候是数据准备就绪的黄金时间？

个人基因组学已陷入争论，在2007年底已进入到白热化的阶段。两家公司——DeCodeGenetics(基因解码公司)和23andMe基因技术公司——对公众开展商业化的全基因组扫描，随后Navigenics(基因导航)公司也加入进来。这些公司提供同样的基因芯片，这些芯片曾用于GWAS研究，分析过50万个单核苷酸多态性，提供复杂特性和疾病的风险的显示。相关工具可以通过互联网或从网络信息提供者处获取。这些机构收费昂贵，DeCode和23andMe

公司收费995美元，Navigenics公司收费2500美元。包括之后随着新数据的频繁获取。自GWAS结果几乎每周发表在主要的科学报刊之后，这就是一个关键特征。Navigenics公司的服务还包括一位电话专家向你解释与评论你的基因测试结果。

2007年末，我成为Navigenics公司服务正式商用之前的的第一批的参与测试者。整个测试的保密级别非常的高。当我收到一封邮件，我的检查结果已经完成，我必须利用我的手机做双重认证才得以进入网站获取我的数据。作为一位没有家族心脏病史的心脏病专家，以下这句话一下子就抓住了我的眼球“平均一生中心脏病的风险高达52%，你患心脏病的风险高达101%。”我当时就被震惊了，尤其是我患心脏病的风险从居然超过了100%！我记得，当晚我就我打电话给我的妻子，我不回家吃晚饭了。晚些时候，我接到了Navigenics公司的通知，他们确认结果有误。这项服务本身不错，但它还没有为商业化做好准备，还不可以为一般消费者所用！

图表5.5显示了我在Navigenics公司关于25项疾病测试的结果更新表。最顶上的那一栏是我一生中的平均患病风险几率，从最左边的1%到最右边的远超过50%。那些黑色的框框则代表着我的患病风险远高于常人。我患骨关节炎的风险在日渐增长，我一生中患骨关节炎的几率有56%，而一般人患骨关节炎的几率只有40%。事实上，我已经患上骨关节炎了，所以说，这预测是很准确的，但是，只要人活得足够长，人人都有可能得骨关节炎，不是吗?回来继续说心脏病，这次比第一次的结果靠谱多了，但我的患病风险比一般人要高30%（12个百分点）。显而易见的是，因为我携带有apoe4基因，我患阿尔茨海默病的几率是常人的三倍。我患脑瘤（尽管绝对风险仅在1%以下）、腹主动脉瘤（风险小于4%），心房震颤（风险高达33%，常人为26%）的风险也在升高。



图表5.5 Navigenics公司对我身体检查后的结果。每一列代表着该疾病在一般人群中的患病几率，从1%到50%。我的患病风险与一般大众患病风险的对比。

还不能马上说这些信息是否有临床价值。就拿结肠癌来说。即便我的外祖父母和我的姑母都死于结肠癌，而从我35岁以后，每隔5年我都要经受一

次结肠镜检查，但我的报告显示我患结肠癌的风险（5%）与常人（6%）相比并无异样。那这是不是就意味着我不在笼罩在结肠癌的风险之下，每隔五年我业用不着去做结肠镜检查了呢？我希望如此，但是不幸的是这是不可能的。扫描只能做常规的SNP检测，就如同我们所见到的那样，大部分常规变异的遗传性都是不够完备的。而基于人口医学的研究结果不能够精准的对每一个人都进行预测。事情就是如此，我患结肠癌的风险不高并不意味着我的病情不会发展了。另一方面，毫无疑问我有风险将患上阿尔茨海默病，但我对此毫无办法，我对此束手无策。那么我能用这些信息做什么呢？

我能做许多事情。如果我患黑素瘤的风险很高，那么我肯定会避免阳光暴晒。如果我知道我患糖尿病的风险很高，那么我就会勤加运动并保持体重。为了我腿部的血栓（静脉血栓），我会注意多走泄露，并服用小剂量的阿司匹林以做预防。我知道我患心脏病与心房颤动的风险正在缓步上升，那么当我感到胸闷、心跳加快时我将会更加注意。不可否认，胸闷也许业是心肌缺血所致，我会尽快去看医生。同样的，如果我的心跳突然加快，那我知道这是什么的先兆，并采取适当的治疗。

我有一个我们斯克里普斯基因健康研究所的例子来以作说明：

> “作为 Sempra 的雇员，我参与了5月份的研究，并在上周收到了我的检查结果。我惊讶于这报告细节之详尽与彻底。当我读到我的Navigenics结果，发现我的结肠癌风险从96%上升到98%的时候，我被‘击倒’了。
>
> 这对此如此惊讶的原因是，两周前，进行惯常的结肠镜检查的时候，我刚刚被确诊患有结肠癌。如果我一拖再拖，且没有在上周完成我的结肠镜检查，那我肯定会在看到这份检查结果后立刻预约

做一次结肠镜。我被这份研究折服了！我给我的家人看了我的检查结果，并有打算给我的医生也看一看。非常感谢能让我参与到这样重要的科学研究之中。”

DeCode Genetics公司的首席科学家杰夫·戈尔彻（Jeff Gulcher），给自己做了详尽的基因扫描，发现自己患上前列腺癌的风险为常人的两倍，即便他还没到50岁。他做了PSA检查，发现自己的PSA水平非常的高。最终，他做了前列腺活体检查，确诊患上了癌症，接着就进行了前列腺手术，拯救了他的生命。你该听听下一段奇事，2008年末，在我在斯坦福的病理研讨会上做了我有关基因组学在医疗中的作用的之后，一位斯坦福教授向我发送了一封电子邮件：

当我听了埃里克·托普医生在斯坦福病例研讨会上的讲演之后，我下定决心要去试一试这个测试。我的测试结果中显示，除了两个方面的患病风险有升高趋势外，大部分都很正常。第一个方面是前列腺癌，我早有预料，我的父亲就死于该病。另一个方面是麦胶性肠病（依靠HLA- DQ2.5基因与其他症状确认），这让我很吃惊。我寻根溯源，发现很早之前我就有患上麦胶性肠病的迹象：我对油腻的食物总是无法消化，并且有过一次皮疹，还经常口腔溃疡。于是，我继续在Navigenics做了血清测试，以作确诊，结果呈阳性；内窥镜检查后，结果依旧呈阳性，我患有中度麦胶性肠病。我做了骨密度测试，我的骨密度比同龄男性要低上许多，这也许是由于麦胶性肠病引起的缺乏维生素D所致。一位消化科医师为我定制了一份无麸质食谱，以防范由麦胶性肠病引起的并发症：糖尿病、甲状腺疾病、肝病、小肠淋巴瘤，以及其他癌症。另外，我还补充了钙

与维生素D。并且，我的直系亲属也被诊断患有麦胶性肠病。这真让我——一位52岁的内科医师感到吃惊，这全是由于你的DNA测试，才让我得以检测并治疗我的隐疾。我真的非常感谢您。

对于是否该为每个人开放这样的基因风险信息，意见分成了两派。然而无论怎样，听众们的反应强烈。2007年12月，Nature Genetics公司快速响应，发布了第一个商业化服务，打响了这个“危险行业”的第一枪。2008年1月，《新英格兰医学杂志》发布了一系列批评文章，第一篇名为《把基因放出盒子：我们真的想这样吗？》（*Letting the Genome Out of the Bottle: Will We Get Our Wish?*？），合著者为杂志编辑杰弗里·德拉赞（Jeffrey Drazen）。于美国国家卫生研究院与弗朗西斯·柯林斯（人类基因组计划的领导者）工作多年的泰瑞·曼诺里欧（Terry Manolio）医生，以这句话结束了她对GWAS的评论：“应该向那些询问全基因组关联分析的病人说明，在当前，这样的测试结果对于预测患病风险与临床诊断没有任何价值。”

而在另一方面，《自然》杂志做出了更为谨慎的预测，它认为科学家们需要仔细想想，要如何才能与公众讨论个人基因组。2008年11月，《自然》杂志做了整卷的个人基因组专题；那一期的封面画的是一个装有人类基因的紧急避难箱，一只手拿着一只锤子竖在箱子前。箱子上写着：“当你准备好时，击碎玻璃”以及“你的生命掌握在你的手中，个人基因时代的说明书”。书中一篇名为《迷途的预防》（*Misdirected Precaution*）指出，“个人基因检测正在模糊专家与普罗大众之间的界线。”文章的作者还写道：“我们欢迎基因保护主义的转变，人人都将成为专家，掌握自己的基因”。柯林斯也许是医疗机构中为数不多的几个赞同将基因的使用权交还给公众的支持者。2008年，艾米·哈蒙（Amy Harmon）在其撰写的有关个人基因的“DNA时代”系列文章

中描述了这进度缓慢的尝试，人类基因组研究所的主任、现在美国国家卫生研究院的主任柯林斯说道："很明显，大家害怕基因测试的发展，按照这个势头，正如我们所见，未来医学将死在其到来之前。"在柯林斯的书《生命的语言》(*The Language of Life*)中，他写了有关他自己的基因扫描结果是如何改变了他的行为。柯林斯患2型糖尿病的风险很高，所以他减去了20镑的体重，并且开始进行常规运动，要不因为是基因扫描，他怎么会开始做这些。

技术专家做起事来更偏向于柯林斯而非曼诺里欧。Google联合创始人谢尔盖·布林(Sergey Brin)与23andMe的创始人安妮·沃西基(Anne Wojcicki)结婚。谢尔盖的母亲患有帕金森症，他的伯祖母也是如此。谢尔盖做了一次全基因组扫描，发现自己携带有LRRK2基因的变体，他患帕金森症的风险非常高，高达70%。

他的母亲也进行了23andMe公司的基因扫描，她也携带有同样的基因变体。谢尔盖写了一篇博客文章，他的第一篇取名为《*LRRK2*》，他写到："在我生命的早期，我就知道了我染上某种疾病的几率很高。现在，我有机会调整我的生活，去避免它(举例：有证据证明锻炼有助于抵抗帕金森症)。同样，在它感染我之前我也有机会去研究这种疾病。还有，不仅仅是我自己的健康，(基因扫描)同样也造福于我的家人……我感到非常幸运。"他的观点让人想起NBC前通讯员查尔斯·萨宾(Charles Sabine)，他因基因扫描得知他携带有亨廷顿舞蹈症的基因，他说："了解我的基因状态，让我既兴奋又充满动力，没有什么物质刺激比得上了解你的基因密码了。"

其他许多记者也对此持肯定态度。2007年，普利策新闻奖获得者艾米·哈蒙在她在《纽约时报》发表的文章中写到：《了解我的基因，了解我自己》。《连线》编辑托马斯·高茨撰写了封面文章《你的生命：破解密码。只需花费1000美元，DNA测试告诉你你将如何活着，以及如何死去。欢迎来

到基因世纪》（*Our Life: Decoded. A New $1,000 DNA Test Can Tell You How You'll Live— and Die. Welcome to the Age of the Genome*）。《时代》杂志将个人基因扫描称为2008年最重要的发明。高茨还为《连线》写了谢尔盖·布林的专题，评论了布林与个人基因组的渊源。高茨说，有些人认为获取DNA结果"拥有着黑暗的、不可知的秘密"或者是一种"有毒的知识"。他提醒我们说"在1961年，如果病人患上了癌症，90%的医师将不会告知他们"。

以上总总，虽然，被证明大多数只是个人基因历史中远远亮起的一只小灯，但它们值得我们去思考，全基因组扫描已经遭到攻击。不管怎么说，这种直接面向消费者的基因测试使用的是研究级的基因芯片，它和"印度神油"般的毫无科学依据的江湖广告不同，那些广告会分析你的基因，然后告诉你哪些食物能吃哪些不能吃，为你找出"适合"你的另一半，以及预测某个孩子是不是会成为菲尔普斯。但是还是有许多合理的关注点的，比如说下面五点：一、恐惧；二、可用性、实用性，以及误差；三、隐私与安全；四、管理法规的缺失；五、获取权力与费用。

要处理这些问题，我们手头并没有或仅有有限的研究资料，斯克里普斯基因研究所做了一项涉及3600参与者的大型研究，这些参与者可以以非常大的折扣（费用从2500美元降至200美元）做一次Navigenics公司的全基因组扫描。研究将对饮食与运动所造成的影响、心理效应，以及医疗甄别与诊断进行评估。经过近6个月的跟踪调查，超过2000名参与者递交了他们的数据，没有任何证据，验证测试评估心理效应、抑郁、悲痛，或者高度焦虑。对于个人来说，结肠癌的风险的增长非常的危险，他们迫切地要求做结肠镜检查；就像乳腺癌风险增长时他们要去做乳房X线照相术，前列腺癌风险增长时他们要去做PSA检测，黄斑变性风险增长时他们要去做眼部检查一样。

结肠镜检查的结果很有趣。我的妻子也参与到研究当中，研究发现她患

结肠癌的风险是常人的两倍。她已经55岁了，5年之前她就应当去做她的第一次结肠镜检查，之前她一直避免去做这样的事情。她做了结肠镜检查，放下了心，一切正常。研究中至少两名头一次做结肠镜检查的参与者做了息肉切除手术；其中一位发现他患有癌症，但因为癌症尚属早期，他感到很欣慰。依据记录，50岁以上的人中，超过半数的没有依照建议去做结肠镜检查。只是，这建议是为集体检诊而做的，是为普遍性的基因变异风险升高而做的；也许有一天，定向诊断将更有意义，针对个人的个体检诊，尤其是对那些已经确定带有更高遗传可能性的人，对于每一项检测将更加的精确。

研究的整体结果既发人深省又给了我们些许安慰。改变行为去改善我们的生活方式——减肥，更多锻炼，以及健康饮食——这是医疗健康最大的挑战，并且，到目前为止，我们也还没有成功的策略去应对它们。与柯林斯和布林不同，全基因组扫描结果在大众中并不会诱发有益的生活方式改变。另一方面，“有毒的知识”应该被放在一遍。我们有坚实的证据指出应该避开任何不利的心理影响。这支持着这有关家族中的阿尔茨海默病的apoe4基因的重要研究。“依据公开的患有阿尔茨海默病的患者的成年子女的载体蛋白资料，没有证据显示他们有短期的心理风险”。我们包括载体蛋白以及其他20几项的检测条件的研究，都显示出的同样的结果。这不意味着，所有人都能依据他或者她的DNA检测结果就给出同等的处理方式，但是我们还是强烈建议大家应当尽量这样去做。它当人反击加利福尼亚公共卫生部门的公开生命，这些测试是“用死亡恐吓人们。”

也许谈谈统一性的问题更有价值。2009年，我的一位同事为《自然》杂志撰文，在三家公司的争斗中，有一件事情越加明显。最主要的问题与基因型分析没什么关系，而是在于三家公司都缺乏共识如何将这些运算数据制成报告。对于什么样等级的证据必须纳入基因标记，或是什么样的量级必须指

出其影响，都没有特定的标准。要是有人在这三家公司中都做过一次基因扫描，也许就能发现，对于他的同一种病，这家公司会认为它有患病风险升高的趋势，而另一家却认为它毫无问题。我在三家公司都做了基因扫描，加上我在Pathway Genomics做的，一共就是4次了，我发现了许多差异。2010年，政府与科技公司达成一致，为报告制定了统一的标准。

我们当然不能避开全基因组扫描当前最大的弱点不说：GWAS只不过是对于基因组的惊鸿一瞥，很大一部分的患病风险都被遗漏了。希望都寄托在全基因组测序上，寄托在这缺乏关键信息的方法上。

有一些进行了全基因组测序的人写下了他们的体验，但是所带来的启示也已经远远让人注目。2008年，克莱格·凡特出版了《生命解码：我的基因，我的生命》(*A Life Decoded: My Genome, My Life*)，书中包含了一些他基因测序数据的小故事，比如说因为咖啡因的缘故，他的基因发生了变异，他患上心脏病的风险因此提升。

在2009年，备受尊敬的哈佛心理学家史蒂芬·平克(Steven Pinker)在《纽约时报杂志》刊登了《我的基因，我自己》(*My Genome，My Self*)，他指出，通过全基因组外显子测序，显示出他有一个秃顶的遗传倾向，但是，他的脑袋上现在毛发正茂盛得很；并且，已知他携带有一个罕见的变异副本，一种非常严重的疾病——家族性自主自律神经失调综合征。平克对于他apoe等位基因的反思尤其令人关注。他认识詹姆斯·沃森(James Waston)，沃森在2008年的《科学》杂志发表他自己的扫描数据时，故意向大家省略了一些测序数据。如同平克写到的："我们所有人都早已知道，我们带有致命的遗传疾病，这是我们命中注定的必死命运，而我们中的大多数的应对策略则是否认、顺从与膜拜。尽管如此，我思量过了，我现在对于存在恐惧的烦恼是恰到好处的，所以我决定追随着沃森的步伐，单方面否决我的APOe基因信

息”。顺便说一句，平克是Counsyl公司的顾问，Counsyl公司是一家为计划怀上孩子或是有过不孕及多次流产史的夫妇进行基因检测的公司。

Counsl公司扫描一百项载体状态的罕见的隐形突变，收费350美元。带有罕见的家族性自主自律神经失调综合征突变的平克为他的妻子也做了一次扫描。她也携带有这个等位基因。他说：”我们在生命中相识的太晚，无法再拥有自己的孩子，但是如果我们相识的更早些，我们愿意冒一次险”。在最近，下一代测序技术已经能够扫描超过500个隐性症状（出自已知的1 139个孟德尔隐性性状），这项技术是Counsyl公司那较为有限的想要孩子的夫妇进行扫描的平台的潜在替代者。

个人基因组计划的首批10个参与者之一、风险资本家埃丝特·戴森（Esther Dyson），为《华尔街日报》写了特约专栏《彻底曝光》（*Full Disclosure*），她解释了为何她要将她的所有基因与医疗数据全部公布在网上。她引用了她同事的话：“你将不再在不了解你的基因中的有关数据的情况下就开始服药，如同你不知道你的血型就不会给自己输血一样”。2010年，杜克大学遗传学研究员与前遗传学顾问米沙·安格里斯特（Misha Angrist）出版了他的书《我是人》（*Here Is a Human Being*），书中讲了他与平克与戴森一道参与人类基因组计划并获取他的全部基因组测序数据的经历。虽然其文笔风趣幽默，故事曲折有趣，但对于基因数据来说却鲜有意义。2010年末，葛兰在圣地亚哥神经科学学会年会上公布了她的部分基因测序结果。她的家族有精神病史，她含糊地称其为“神经科学家庭”，她家庭的其他成员也为这个描述进行了自证。尽管她是第一个进行二倍体基因组测序的女人，记录中也没有找到什么特别的基因结果。就连声名狼藉的奥兹·奥斯本（Ozzy Osbourne）也进行了基因测序，测序数据在2010年的TEDMED会议上被提交。出人意料的是，他那悠长的毒瘾史并没有在他的数据中显示出来。这些

数据，仅仅只是在全基因组测序初期的一些人的抽样样本，在完成60亿生命解码的路上，我们还有许多工作要做。

现在，我将回来说说那一直围绕于全基因组扫描的争论，当全基因组扫描传播开来，它能够做出怎样的预测。即便个人基因组计划的参与者需要将他们的测序数据发布在网上，隐私问题仍然是重中之重。在2008年，《反基因歧视法》（*Genetics Information Nondiscrimination Act*，*GINA*）颁布后，对自己的老板或是保险公司会不当使用基因数据的担忧少了许多。这项法案已在法庭诉讼中被引用：GINA法案下的第一次诉讼是在2010年，一位女士控告他的老板。在她因BRCA2基因突变，确认拥有高风险的乳腺癌患病率后，她做了双乳切除手术，她的老板解雇了她。然而，法律的能力依然有限，保险公司依然能够在承保之前就要求索取基因信息，GINA法案针对的是预防基因信息被保险公司与公司老板的滥用，而非预防寿险公司或长期残疾保险公司不当使用基因数据；这项法案也不能被用于军事法庭，以及雇员少于55名的公司。在未来，这些问题也许会被一一处理，但对于生命密码数据的隐私关注还是一直都在。

对于隐私问题进一步的担忧，在于数据将会被消费级基因公司滥用。举个例子，如果消费级基因公司将这些数据卖给制药公司怎么办？当消费级基因公司破产后，这些数据怎么办？对于个人来说，全基因组扫描将会是匿名的，并且无法被追踪来源，只有你自己知道这些数据。对于全基因组扫描的数据库也将有保护，全基因组测序数据更不必说了。然而，在特别情况下，个人基因公司是有能力去直接接触大批量个人的，比如说23andMe公司要检测一种帕金森病的特殊基因变体。

在2010年，管理问题上升到国家层面。五月，全美7 500家沃尔林格药房将开始售卖Pathway Genomics公司的基因组唾液检测。虽然，在过去的3

年中，所有四家公司一直在通过互联网进行广泛地尝试，但是大规模的进军药房（这项计划被沃尔林格药房在2天之内取消）确实是有些“过线”，FDA、政府问责办公室（Government Accountability Office，GAO）、美国国会众议院能源和商务委员会的听证与调查也随之而至。FDA的阿尔贝托·古铁雷斯（Alberto Gutierrez）说。“我不认为医生们能够解释这个结果”并且“基因测试与医疗设备必须被管制”。GAO做了暗访，之前进行过基因测试的工作人员乔装成消费者，在他们随后的报告中详细地揭露了这两者的显著差别、失实的测试结果，以及营销中的欺诈行为。

所有四家个人基因公司都奋力挣扎。自四年前第一个商业广告上线以来，大约有100000位消费者订阅购买了基因测试。测试的价格飞速下降，每扫描大约50000到100000的SNP（现在已经降至500000到100万SNP）就能节省200到400美元的花费。价格对于消费者来说是最直接的指标。在我们斯克里普斯基因卫生研究所的研究中，位于圣地亚哥的Sempra energy公司提供为每位参与研究的雇员提供1000美元的支出。Sempra公司的职工都抢着把自己的唾液放在杯子里！这让我在我讲演时问我的听众：“如果基因扫描免费的话，有多少人愿意做一次基因扫描？”超过90%的人举起了他们的手。

美国医学联盟（American Medical Association，）的看法有些不同。2011年，在一封给FDA的信中，AMA直截了当地写到：“我们强烈要求这些检测……这些基因测试，除非是在极其特别的情况下，必须在专业的人士监督下进行。”FDA表示它接受AMA的推荐规范，明确限制消费者直接接触他们的DNA信息。但是这样的安排最终似乎站不住脚，最终，医学将要改变，DNA的需要进行充分的民主化。但是，我们每个人都需要为拥有这份权力与能力努力奋斗。

休·雷恩霍夫（Hugh Rienhoff），医生兼企业家。他花费了数年时间试图破译他女儿那无法解释的心血管基因缺陷，他组织了一个线上社区

MyDaughtersDNA.org，他是这样说的：“医生不肯将基因组学引入临床实践中，那么我们消费者自己来……用户界面，无论是软件还是别的什么，将首先由消费者来完成，天平已经从医生那儿倾斜。心脏病专家知道个狗屁基因组学。”

我就是一名心脏病专家，我赞同休的观点。就像我在第九章里谈到的那样，医生们并没有为基因医学做好准备。2007年，在我为《华尔街日报》写的专栏《我们能从一次基因扫描中学到什么》(*What You Can Learn from a Gene Scan*)后，不久之后消费级基因组学变为了现实，我一侧“当用户去到他们的医生办公桌前，将向医生寻求解释这些基因数据，医生可能会反问他们：‘什么是SNP？’”4年之后，情况仍没有改变，全美只有1 500名遗传学家，以及2 000名遗传学顾问。而全美有3亿人。

DNA数据适当的民主化与必要性正在基因公司的欣然支持下持续发展。人人都有权利要求获得属于他们自己的数据集，特别是现在扫描涵盖500 000到100万的SNP。你能在SNPedia网站上查到任何SNP资料，或是运行乔治·丘奇的的Trait-o-matic软件，获取对你病情有益的信息，这在常规检查中是不可能做到的。到了2011年，iPad应用Genome Wowser让你能够用图形化的方式查阅任何一个人的基因扫描结果。只需在操控你的平板电脑，就能动态地探寻任何一个人的基因。

尽管这些公司正处于围剿之中，并且也许无法活下来，但是对于消费者来说，已经有好几项重大的影响永远地改变了基因面貌。其中实现一项就是，在我们已经过过一些想象中的临界点，我们拥有了关键的、高度可控的、完美的数据之后，对于公众来说，有可能永远都不会有一个“恰好的时间”。合乎逻辑的结论就是这些测试将可以使用。更多的是什么，事实是他们已经可以使用，意味着DNA的民主化已经到来。如果博客主们对于沃尔格林事件写

的那样："要说这些信息必须通过你的医生获得，这简直就是在中世纪，当时只有祭祀才可以读圣经。即便只有很少的人才能够于都，古登堡为我们带来了印刷术。这引爆了文学难以置信的发展，纵然这削弱了祭祀阶级的权力。"

消费级基因组公司的另一项贡献也许就是"药物有效点"——药物基因组学。令人注意的是，所有四家公司的数据都一致地能够检测许多药物——波立维、华法林、抑制剂以及其他。Pathway Genomics公司在哥大药店推出了一项标价79美元的药物基因组学测试。现在，所有四家公司都已经推出了这样的基因型分析产品。在做了这所有4个测试之后，我才知道，我对华法林过敏，并且由于抗癌药物伊立替康（Camptosar），我得骨髓抑制的风险非常高。我还知道了，我很难代谢咖啡因，如果我每天喝上3到4杯咖啡，那么我的患上心脏病的风险就会上升。这些信息的获取价格还可以再低些，特别是考虑到像类似LabCorp或Quest Diagnostics这样的实验室做一次单一药物基因型分析的花费就要超过200美元。当我问大家，"有多少人想要拥有自己的药物基因组学测试？"所有人都举起了手。也许有一天，我们所有人都将获得这样的信息，这将能相当广泛地提高服用处方药的安全性，并且提升用药效果。

还是这一天，也许还包括全基因组测序。这一天无可避免地即将到来，全基因组测序的价格将变得平易近人，人们必定将开发出相应的软件，持续不断地为你提供个人医疗解释。回顾往昔，人类基因组测序计划开始后的头十年，都可以被看做是改变每日医学实践前的漫长热身。我们已经开始领会到到基因测序带给我们的影响，它可以被用在癌症治疗、定义每个人的基因药物相互作用，以及阐明先天疾病。基因组医学的基础已经奠定。革命正在进行，即使它已比最初预计的时间更长，我们义无反顾地向后测序的十年前行。常规分子生物学以及人类数字化指日可待。

第六章　解剖学

——从器官成像到打印器官

> 现代成像技术对于解剖的细腻展现以及丰富的功能，蒙蔽了许多医生的双眼，让他们忽视了放射性诊断的局限性与潜在的危害。
>
> ——布鲁斯·希尔曼（Bruce Hillman）和杰夫·高德斯密斯（Jeff Goldsmith），2010

2009年12月27日的晚上，我亲手操作了全美第一台Vscan便携扫描仪。这是一种便携式的高分辨的超声成像设备。在此之前，想要得到超声心动图的唯一方法，就是去实验室，将患者带到价值30万美元、犹如冰箱大小的设备面前。而眼前这无疑是个令人振奋的时刻。自然而然的，我先用它查了查自己的心脏。

用这台扫描仪获取成像非常简单，只要往电动牙刷般大小的探头上涂抹些有助于超声波传导的液体（图6.1），然后将探头放在胸部。前后移动探头，寻找良好的成像角度，从多个角度获取心脏循环的数字成像，检测心脏的构造与功能是否出现了异常。成像能够让我们了解我们的心肌功能、心壁厚度、心脏四个瓣膜的状态、各心房心室的大小、心脏近端的主动脉段的状况，以及心包（心脏外面的膜囊）内是否存在积液。

我将探头放在自己的胸部，马上就看到了水晶般清晰的图像，那是我的主

要的泵血心室——左心室，以及二尖瓣。我毫不惊讶地看到自己心肌功能看起来完全正常。但过后我开启彩色血流显像后，结果却显示我的二尖瓣关闭不全，程度相当严重，严重到我已经急需进行开胸瓣膜修补手术了！我做完了剩下的心脏超声检查，除了主动脉瓣有些轻度关闭不全（还没到要做手术的地步），其他情况一切完好。整个检查用了不到五分钟，这还是在我被我所见到的东西极度震撼，以及对我的二尖瓣进行了再三检查的情况下花费的时间。

这有些讲不通，我自己感觉一直都很好，每天还积极地锻炼身体。不过，我早已知道，二尖瓣关闭不全通常都是进展缓慢、不动声色，且没有任何显著的临床症状。所以我拿出听诊器，试试看能听到些什么。我在不同部位聆听自己的心脏，我能听到些瓣膜关闭不全的杂音，但肯定表现得没多么严重，也许只有1+的程度，远没有达到Vscan所显示的3+。这很罕见，但是我必须承认亲眼看了Vscan追踪着血流，我的二尖瓣严重关闭不全，严重到需要求治于心外科医生。



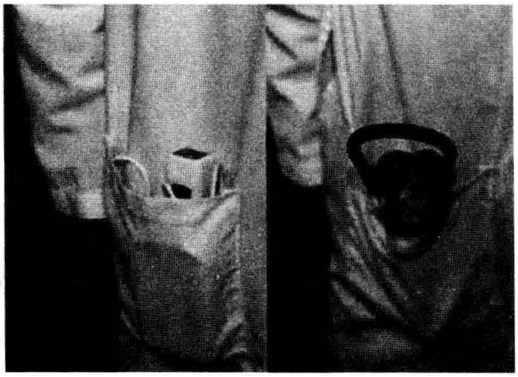


图6.1 左图是便携式心脏成像设备Vscan；右图是Vscan和听诊器分别在我的白大褂口袋中的对比状态。

那天时间已经太晚了，来不及前往超声实验室做一次为期45分钟的金标准[①]的心脏超声检查了。我预约了第二天的心脏超声检查后回到家，一夜无眠。我早已知道，从遗传学角度上讲，我属于心脏病发作的高危人群。当天的检查让我陷入沉思，设想请谁来动手术（我希望进行瓣膜修补而非瓣膜置换）；如何安排工作，我需要几周或一个月的假期来接受手术；回想着所有我或我培训过心内科医生们治疗过的二尖瓣关闭不全的患者，尤其是其中病情最严重的男性患者。我期盼自己能顺利经受手术。

我唯一的期盼，就是这也许是一次误诊。在难以入睡和高度焦虑的24小时之后，我的正式心脏超声检查报告出来了，我的二尖瓣关闭不全程度仅有1+程度，我用不着做心外科手术了。我立刻通知了通用电器公司，告诉他们事情的经过。GE公司经过检测后，发现是彩超心动超声血流图的软件存在缺陷。重装新软件后，检查显示我的关闭不全非常轻微。我如释重负，并再次明白，不要做新医疗检测方案的第一个被检查对象；更别提我情愿是检查结果出了错，而非治疗本身出了错，给患者带来的潜在危害。

2010年1月，我在拉斯维加斯举办的家用电子产品展览会（CES）上展示了Vscan。这是美国最大的行业展览之一，超过十万人参会，展示几乎所有与人类有关的电子新品。我的任务就是向大家展示无线数字医疗领域的令人振奋的新进展。那时，Vscan尚未批准在美国销售（直到2010年2月，Vscan才被批准以7900美元的价格进行商业销售），在当时属于概念型的产品。当高通公司CEO保罗·雅各布（Paul Jacobs）介绍到我时，现场有数千人。当我从我那1970年代上学时就买的、已经多年没用的黑色医务包里掏出Vscan时，我感觉我颇像莫博士。但是Vscan却罢工了，演示显然遇到了困难。保罗对

① 金标准，是指当前临床医学界公认的诊断疾病的最可靠、最准确、最好的诊断方法，也称标准诊断方法。

着听众喊，“现场有GE公司的吗？”持续时间不到一分钟，我觉得像过了足有一刻钟之后，我终于能将我的心脏的图像通过Vscan展示给观众们了。我的心肌收缩，伴随心脏瓣膜来回移动，超声图像被投影到现场的屏幕上。现场观众开始鼓掌，我感到相当滑稽：观众们对于超声图像全无概念，而我当然也不会告诉他们我的瓣膜其实关闭不全。

便携式的、高分辨的超声波成像是近代医学成像领域最具标志性的进步之一，它正逐渐取代我们自1816年就已发明出来的听诊器。我现在就用Vscan检查每位来我这儿看病的患者，Vscan也常用于正式心动超声检查的预检。它不仅节省时间，也节省金钱，心脏超声每次检查与医疗服务支出的总额约1500美元。在美国，每年心脏超声检查超过两千万人次，大有提升效率的空间。出乎我的预料的是，它还有另一个好处，我可以实时与患者讨论检查数据。如果患者进行的是正式的心脏超声检查，医师不会和患者就检查结果进行交流。这些检查结果也非实时交由主诊医生复核。一般来说，最终结果报告在第二天发出，如果有必要的话，也许在许多天后才发出。

现代成像诊断技术分两大类：一类是依靠某种电离辐射成像（包括X射线成像设备或电子粒子成像设备）；一类是不依靠电离辐射成像。超声波，顾名思义，借助声波，相当安全。超声检查不算很精确的成像技术，获取图像和图像判断受人为影响。超声检查的局限性还包括：超声成像无法穿透骨头（比如说脑部）、气体与大面积的脂肪组织。但应该考虑作为医学成像技术转变方向应用于广泛的领域。

另一个不依靠电离辐射的成像技术是磁共振成像（MRI）。磁共振成像结合高频电磁波和磁场进行特殊成像——可以对全身各部位进行详细的三维成像。静脉注射造影剂后可以进行血管造影。遗憾的是，相对超声检查，被检查者必须长时间不动地躺在一个大型的充满噪音的设备中，如果患者患有幽

闭恐惧症，即使使用了镇静药物，对他也会是个极大的挑战，（“开放式”磁共振可有助于轻微幽闭恐惧症的患者）。同样，磁共振检查需要价值数百万美元的复杂的特殊设备，磁体通常需要使用零下270摄氏度的液氦冷却。因此磁共振难以成为便携、实时、无线的数字装备。

电离子辐射

电离子辐射技术包括投影摄片设备，如X线片、钼靶成像、X射线透视、计算机断层（CT）扫描、核医学成像扫描。这些方法和超声诊断或磁共振成像不同，它们都拥有某些风险：体内原子和辐射的相互作用可以产生自由基，引发DNA破坏。此外，这类检查也会显现偶然发现的异常情况，虽然确实存在，也无需进一步检查。尽管如此，往往仍会引发更多的检查和进一步的相关步骤。除去上述不足，电离子辐射技术借助对全身各部位的成像能力和高分辨率的成像显示，无可比拟地，并将持之以恒地改变着医疗实践的现状和未来。已经存在对特定的患者应用计算机程序软件将不同手段得到的成像加以整合获取体内的超高分辨的显示的方法。接下来我将着重讨论成像应用于大主要方面：心脏、脑和癌症。

通常电离辐射的等效剂量值单位是毫西弗（mSv）。表6.1中图示出与常规胸部X射线曝露量的参考标准对比的典型的成像中的曝露量。辐射暴露的环境本底约3.6毫西弗，这个数值过去30年间没有明显的变化，但是医学成像带来的辐射剂量却超过了最初的6倍。实际上，使用电离辐射进行医学成像使辐射曝露量火箭式地超越其他各种成像方法。在1980年，人群中只有15%承受的辐射曝露来自医学成像。到2010年，这个数字变成人群中的50%。在

1980年，美国有不到300万台CT扫描机，到2010年，这个数字上升到超过800万台。每年在美国人群中的10%经受CT扫描，CT扫描的使用仍然以10%以上的速度递增。CT扫描相对磁共振检查，在美国其人均扫描次数是世界上其他国家的两倍以上。在美国每年还有大约200万人次接受核医学检查，以及相似数量的血管造影和X射线透视检查。

检查方法	成人剂量（mSv）	相当胸部X片的等效剂量（次）
机场全身背散射扫描	0.002	0.1-0.2
牙科摄X片	0.005-0.01	0.25-0.5
胸部X片	0.02-0.1	1
钼靶摄片	0.4	20
头部CT扫描	2	100
心脏CTA血管成像	16	800
放射性核素肺扫描	0.2	10
放射性核素心脏扫描	41	2000
脑血管造影	5	250
心脏血管造影	6	400
冠状动脉支架手术	15	750

表6.1 不同医学成像方法的电离辐射的曝露量，与机场安检扫描和牙科X片的比较。

年辐射曝露量超过20毫西弗被认为是过量，罹患癌症的风险明显增加。

大于50毫西弗的剂量属于“严重超标”。据估计在美国所有癌症患者中大约2%与电离辐射的应用有关。根据对15个国家中407 391个核工厂工人的队列调查结果，有力证明辐射曝露量与癌症发生成线性相关，且不存在与癌症无关的最低辐射曝露阈值。上述队列研究中，辐射剂量与癌症相关的死亡以及总体死亡的发生显著相关；终生累积剂量（而非年累积剂量）在5到50毫西弗的死亡率也呈现上升。近期在加拿大魁北克对82000多例患者追踪随访10年以上的研究中发现，每增加10毫西弗辐射曝露量，5年内发生癌症的危险就增加3%。与此对应，实际上不存在年电离辐射安全剂量。累积剂量无疑是重要的曝露量和癌症风险的衡量尺度。尤其需要注意，急诊时不受限制地应用CT扫描，儿童的辐射曝露量会急剧增加。需要意识到明显的基因易感性与DNA破坏和癌症发生相关联，因此不同个体可能受保护也可能高度易感，但尚未能识别与此相对应的基因突变。

看起来是相同的方法，辐射剂量的差异可以大到10倍。在2010年，《纽约时报》头版刊载的专题调查文章，题为《剂量过度的显示：辐射泛滥——检查成为冒险》。调查中发现在加利福尼亚州和阿拉巴马州的八家医院中接触过辐射设备的400多个患者存在头部CT扫描时明显辐射剂量过度。其中许多人就诊时出现急性放射损伤的症状，包括脱发、头痛、记忆丧失、和思维混乱。对这些人最大的威胁在于后续的癌症发病危险。归纳辐射剂量过度的错误缘由在于有20%到40%的CT扫描在医学意义上不是必须的。两次胸部CT扫描（一次是使用造影剂，一次不使用），每次扫描的辐射量相当于350次胸部X线摄片。全美有30%以上的医院中第二次扫描的理由不充分。

2009年，旨在量化不同检查方法的辐射曝露量，对952420位年龄在18到64岁的成人进行大病例组调查。最大的亮点在于心脏灌注成像，平均受照剂量为15.6mSv，占所有所有检查方法的辐射暴露量的22%。其次，腹部、盆

腔、或胸部的CT扫描的平均受照剂量为6到8mSv，分别占所有检查方法的辐射暴露量的18%、12%或8%。调查中发现有2%的被调查者，年受辐射剂量超过20mSv。这些患者常常被引导进行多种成像检查，理由是成像中的发现与扫描的目的初衷无关，但又需要进一步评估，而最终却虚惊一场。

马约诊所在2010年出版了关于成像检查中的偶然发现的调查结果。1 426例中有40%接受成像检查后有偶然发现。腹部或盆腔的CT扫描中这种困扰尤其多见，偶然发现是超声检查的20倍，肺部CT扫描或头颅磁共振扫描中的偶然发现是超声检查的12倍。大多数偶然发现属于结节灶，如肺内的结节灶，会引来一系列的CT扫描随访和肺科专家的会诊。极个别的被检查者，经过3年的临床随访，得到的最显而易见的好处就是找到了这些偶然发现的结节灶。

由美国国家卫生研究院设立的最大的试验组之一——国家肺部扫描试验（National Lung Screening Trial, NLST）试图明确CT扫描的益处和危害。这项试验投资超过2.5亿美元，从2002年到2010年，涉及33家医疗机构，参与者为53500人，其年龄在55岁到74岁，有或曾有吸烟嗜好。试验中使用曝光量相比常规肺部CT低得多的螺旋CT扫描，其受照的辐射曝光量与钼靶摄片接近。试验目的在于降低肺癌的死亡人数。2010年美国死于肺癌的人数为160000人，比死于结肠癌、胰腺癌、乳腺癌和前列腺癌的人数总和还多。长期以来认为在肺癌的病程中诊断往往太迟，某种程度上，晚发现的肺癌，占死亡率的85%。

通过随机分配，试验中一半人采用肺部CT扫描，另一半采用胸部X射线摄片。在后续两年中，还要进行两次成像检查，参加试验者持续随访五年。肺癌的死亡率下降了20%。但由于癌症发病率通常较低，筛查300例才能早发现一例癌症。而且，有25%的被检查者检查后存在偶然发现的可疑灶，往

往会由此引来更多的检查，几乎所有的检查都证实可疑灶为良性的。有4600万美国人吸烟，研究者推测数以千计的生命由于病灶早发现而得救，当然肺部CT扫描普查可能每年需耗资数10亿计。

心脏成像

冠状动脉病变是最常见的心脏疾病，所以心脏的医学成像致力于发现供应心肌的血管堵塞。踏车运动试验[①]结合多个心电图的研读，属于“不加修饰”的评估。由于有认为上述检查不十分可靠，心脏成像检查通过如超声或放射核素检查，结合踏车负荷试验以及多个心电图来完成。上述两种成像方法都不是直接的测量，两种方法都不能动脉里是否存在堵塞，而通过超声检查了解哪部分心肌收缩不正常，或放射性核素灌注显像研究放射性核素示踪剂是否均衡地到达心肌各个区域。

全美人口中存在与医学成像相关的辐射曝露量过度的人中约30%是源于心脏成像，罪魁祸首是放射性核素灌注显像。确实患有冠状动脉疾病的大多数患者需要每年进行放射性核素灌注运动试验显像。每年有大大超过一千万人次的核素灌注显像检查，并以每年6%以上的速度递增。在所有医学成像的方法中，核素灌注显像单独占人群总的累积有效剂量的10%以上。2010年纽约市哥伦比亚医学中心报道的研究中，10年期间1097个患者至少接收了一次的心脏核素灌注显像检查。研究发现患者平均接受15次的电离辐射成像

① 踏车运动试验，在装有功率计的踏车上作踏车运动，以蹬踏的速度和阻力调节运动负荷大小。运动前、运动中及运动后多次进行心电图记录，进行分析作判断。

检查，其中30%以上的累积曝露量超过100毫西弗。38%的患者平均累积辐射暴露量达138毫西弗27，接受过多次的心脏核素灌注显像。另一个调查中，针对有心脏病发作的64071例患者，发现其平均辐射剂量15毫西弗，平均接受过四次以上的电离辐射成像检查。

上述情况中存在超量的辐射，所以迫切需要找到某种安全的检查方法。很遗憾，并非每个患者都具有特别“强回声”，这就会造成难以形成超声成像。幸运的是，还有其他的检查方法：冠状动脉造影和CT血管显像。

冠状动脉造影可看作是金标准，可以直接评估堵塞情况。微细导管从手臂或腿部插入动脉，穿行到达主动脉的冠状动脉起始端，注入造影剂，显示具体血管成像。这种检查方法是有创害的可能：尽管极少发生但仍值得注意的风险包括：卒中、动脉损伤和心脏本身损伤。更糟糕的是，大多数被检查者本无需承受这样的风险。一项663家医院参与，针对398978位被检查者的全国性调查证实，冠状动脉造影中只有38%被证实存在堵塞！更有甚者，在实际检查的过程中，常会在正常的心脏供血动脉中置放入支架进行修复。

另一个可供选择的直接发现血管堵塞的方法是CT血管显像。这种方法出现在2004年，当时的支持者期待这方法会引发医学，或至少在心脏病学领域的革命。随后的几年间，这种方法改进16排到六64四排螺旋CT技术改善成像质量，但多个中心对冠状动脉血管成像的比较，尤其在尚未有显著的堵塞的被检查者中，并未显示该方法的精准性。两种检查方法都需要使用增强造影剂，从而增加肾脏的毒性和造影剂过敏的机会。如果CT显像提示存在血管堵塞，假定患者适合支架置入，而非搭桥手术，患者仍需传统的冠状动脉造影，以定位血管狭窄的具体部位。CT心脏血管显像的辐射曝露量切实存在，密西根的十五家医院联合研究报道，在不降低图像质量的前提下，可以把辐射曝露量从21毫西弗降低到10毫西弗。即便这几乎是常规的血管显像的

辐射量的两倍，但也算是在正确的方向上迈出的一大步。

在心脏病学领域，发现冠状动脉明显堵塞并不成问题，毕竟有太多的手段用以检查，也会使用过量的辐射方法来达到目的。真正的挑战是，由于尚无能发现可能会导致突然血管破裂的微小血管堵塞，难以避免猝死或心肌梗死。这需要分子细胞诊断技术，寻找脱落到循环系统血液中的来自会进展到心肌梗死的病变的或炎性的动脉的动脉壁细胞，或发现相关血管脆变的核酸标志物。这些领域的积极研究正在开展，令人鼓舞的是，如果最后得到肯定结果，将极大避免辐射损害的危险。

脑成像

生物医学研究的至关重要的领域之一是预防或最优化治疗阿尔茨海默病（Alzhermer ’ s disease），这是老年痴呆的主要原因，至今为止旨在预防该病的各种努力都已落空。2010年，世界范围内有3500万阿尔茨海默病患者，其中550完在美国。除非凑巧运气找到阻断病程进展的方法，上述数字在2050年将会上升到3倍。

阿尔茨海默病的确诊需要相关的临床症状，包括丧失记忆、日常活动能力下降，以及正规的脑组织活检中发现两种致病蛋白：淀粉样蛋白前体，颞叶中的神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles）与Tau蛋白的病理性沉积。诊断起来很不容易，原因在于痴呆症往往发病于老年人，其中至少20%与阿尔茨海默病无关。

2010年，在这个领域中25年来第一次出现巨变，部分原因在于成像和生物标记技术的发展。美国国家卫生研究院老年研究所（National Institute of

Aging，美国国家卫生研究院NIH的分支机构）与阿尔茨海默病协会第一次达成一致，阿尔茨海默病分三个阶段：临床前期，淀粉样蛋白蓄积，但无临床症状或临床表现，持续十年甚至二十年；轻度认知障碍期（分早期和晚期），持续一到四年，特点是记忆缺失或晚期的决断能力差；最后是痴呆进展期，缺乏进行日常的活动能力。在临床前期和轻度认知障碍期，淀粉样蛋白蓄积在脑形成新的记忆的区域，引发损伤（负责脑细胞间联系的）突触。接下来，在确诊前的一到五年，Tau蛋白在颞叶的脑细胞中形成，大量的磷酸集基团与这个致病蛋白结合，构成缠结造成新的损害。最后，包括海马（主要的记忆区域，也是淀粉蛋白显著蓄积的部位）和大脑皮层（高级认知功能的重要区域）萎缩，标志着脑细胞的实质性死亡。

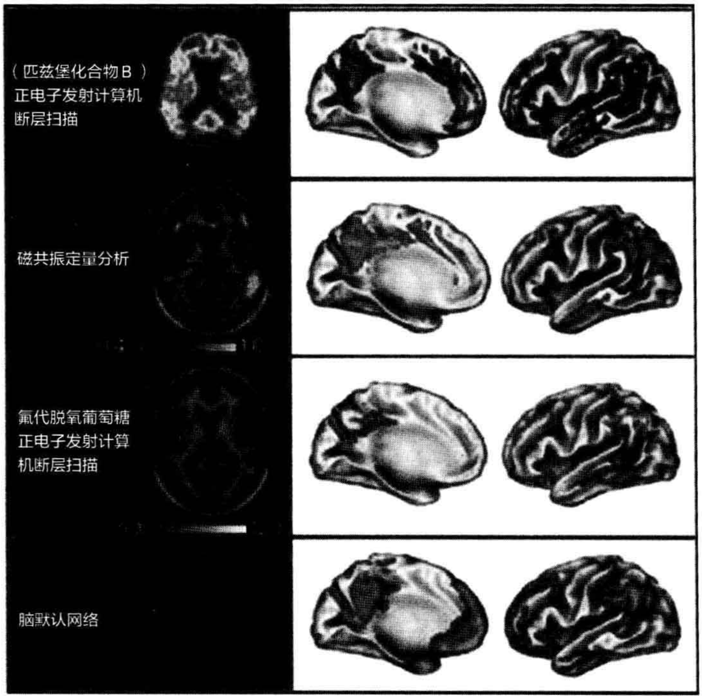


图6.2 不同成像方法显示的阿尔茨海默病的特征性表现。首行是（匹茨堡化合物B）正电子发射计算机断层扫描，成像显示脑的相关损害区域。同样，磁共振定量分析和氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描的成像显示的脑的受损区域。脑“默认网络”是脑部与心智游移（mind wandering）或幻想（daydream），以及与个人自我意识相关的区域，阿尔茨默病患者上述区域损害尤其明显。

承认上述阿尔茨海默病的致病途径的部分原因归功于脑成像检查的应用，主要是两种不同的方法：磁共振检查和正电子发射计算机断层扫描（PET）。针对阿尔茨海默病有两个磁共振扫描方法：结构性（体积测量）或功能性磁共振扫描。结构性磁共振扫描是定量分析脑萎缩。功能性磁共振扫描帮助了解不同动作要求下的相关脑区域的活动情况。PET核素成像，借助放射性核素标记的葡萄糖显现脑的活动。糖的低摄取提示脑活动不活跃或脑细胞死亡。

2010年“新新”成像发现是一个培育了数年的理念，使用匹兹堡化合物B（PIB）进行正电子发射计算机断层扫描（PET）（图6.2），PIB是一种带放射性的氟化合成物。有说服力的证据表明。PIB可以追踪存在的淀粉样蛋白前体。这是第一次在医学领域有能力显现这种致病蛋白蓄积的脑的具体区域。2010年美国食品及药物管理局（FDA）组织专家组依据152例患者资料，推荐这项（使用的药物名称为Amyvid）核医学检查用于确诊，但该药商业销售尚待认证。①

① Amyvid在2012年4月10日已得到FDA批准开始商业销售。

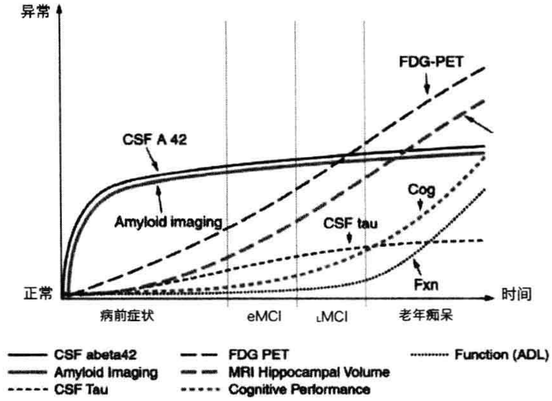


图6.3 不同生物标志物在阿尔茨海默病从无临床症状期（Pre-Symptomatic）到早期轻微认知障碍期（eMCI）和晚期轻微认知障碍期（lMCI）、成像上的显像表现、脑脊液（CSF）、日常活动（ADL）以及认知表现（Cog）在不同阶段与疾病进展时期相关的模式图。

一个可供替代的了解病程的方法是腰穿后采集脑脊液测量Tau蛋白和淀粉样蛋白。Tau蛋白与淀粉样蛋白比值明显大，强烈提示进展至阿尔茨海默病的风险。图6.3中的曲线图，节选自医学研究所2010年的报告《神经成像创新揭示阿尔茨海默病的未来前景》，报告中讲可观察查到的多种影响因素综合在一起。在临床起病的无临床症状期，匹兹堡化合物B（PIB）的PET成像显示淀粉样蛋白沉积在脑内，同时脑脊液（CSF）中存在淀粉样蛋白的可识别标记，称作脑脊液Aβ42标志物，具有易于聚集和损坏的特点。在早期（eMCI）到晚期轻度认知障碍（lMCI）期间，上述标志物不仅显现和进展，而且在脑脊液中可以检测到Tau蛋白，磁共振成像中异常海马区信号异常，

PET扫描显示脑的部分区域葡萄糖代谢异常。随着轻微认知障碍进展，认知损害会加速，个人日常活动的能力会日益退化并完全显现。

目前上述早期发现和预测阿尔茨海默病的循迹能力尚处于学术研究阶段，且均有助于推动有效药物和疫苗的研发，一般个人可能更愿意接受腰椎穿刺和各种成像检查。已经有不少研究尝试用血液中的标志物预测评估风险。回溯到2007年，赛特里斯（Satoris）公司报告过有意思的发现，使用十八种蛋白试验可以达到接近90%的准确度预测从轻微认知障碍发展到阿尔茨海默病的病程可能性。国立老年研究所报告血液中已知的载脂蛋白-E（ApoE）蛋白的水平与脑内淀粉样蛋白前体的数量相关。加利福尼亚大学旧金山分校的一组研究显示血浆中的淀粉样蛋白水平与后续的认知障碍有关联。近期另一项研究利用血液揭示观察自身抗体的存在变化。阿尔茨海默病神经成像创新（ADNI）联盟和制药企业在这个领域中在持续不断地努力。正如山杰平普里卡（Sanjay Pimplikar）在《纽约时报》专栏中写道的："脑部扫描和腰椎穿刺对患者没什么好处。"

迄今为止，对这个病尚无有效的治疗方法，至少20种以上的药物曾风光一时但也因疗效不佳而销声匿迹。唯一还在销售的是所谓类胆碱药物多奈哌齐、（忆思能）、加兰他敏，但其药效有限。阿尔茨海默病的根本致病原因的相关机理尚处于自圆其说：是否和致病的淀粉样蛋白或Tau蛋白的产生、蓄积、或清除有关？或与突触或线粒体的损伤或自身完好有关？部分的困扰在于成像或生物标志物检查中阿尔茨海默病的结果是同样的，但具体患者可能只是某个特定的基因或生物途径发生了变化导致的结果。真所谓"条条大道通罗马"，对某个患者来说只是淀粉样蛋白引起，对另一个患者Tau蛋白的沉积才是致病的缘由。

上百种药物目的在于预防阿尔茨海默病尚处于研发中，这是制药企业的

高度优先考虑的事。事实上，除了癌症治疗，医学领域中找不到其他的热衷于开发新药。相关的计划看来考虑周全、目的明确，试图在疾病的各个层面发挥作用：阻止淀粉样蛋白的产生、避免淀粉样蛋白聚集、加快淀粉样蛋白的清除、增强对淀粉样蛋白的抵抗、抑制Tau蛋白、改善突触的功能、避免线粒体功能障碍。在模仿本病的老鼠模型中大多数的药物试验有效，但那么多类似的药物被验证疗效失败引发了老鼠模型真的复合情况吗？虽然如此，新发现的成像和生物标志物的判断风险的能力、在病程早期介入病程进展，以及医学上常常引用的“自然病程”，最终会带来有效的预防方法。

脑图谱和思维控制

功能性磁共振（fMRI）具有分析思维活动的特殊能力。这项技术的特色在于。在进行功能性磁共振检查时，可以进行多种刺激，包括和患者对答、出示画面或成像、监控执行动作。近期加州理工大学的研究中，将玛丽莲·梦露、乔什·布洛林、迈克尔·杰克逊和维纳斯·威廉姆斯的照片用于研究多重竞争性刺激的处理能力。受试者患有难治性癫痫，他们已被植入颅内电极，同时在手术时进行磁共振扫描，寻找需要切除的致痫灶。研究中发现，患者的神通是将注意力集中在单张照片上以控制对颞叶的刺激。尽管尚未被用于作为法庭庭审证据，功能性磁共振可用于测谎。

功能性磁共振也已被应用于确定与政治活动、内省、勇气、产生并深深依恋某个特定的人物的浪漫的感觉、儿童或文盲学习过程中的变化影响、安慰疗法的明显效果，以及一系列行为相关的大脑图谱。医学上，功能性磁共振并应用于探究自闭症、精神分裂症、抑郁以及多动症的特点。依据MRI的

脑图谱是图像介导的神经外科微创导航手术的基础。此外，日本利用近红外光谱成像技术（NIRS）作为功能性磁共振的替代方法，利用血红蛋白比其他组织成分吸收更多光能的特性，追踪血流测定。在日本NIRS还被用于诊断躁郁症和精神分裂症，以及其他心理障碍。

医学中我见到的最神奇的事之一就是对严重帕金森病的患者进行深部脑电刺激（DBS）手术。九十年代末，我给克里夫兰医学中心负责神经调节研究项目的神经外科专家阿里·里扎伊（Ali Rezai）医生转去了个患者。该患者有严重的震颤和不自主运动，无法行走和几乎无法进行日常活动。在广泛地临床检查评估和脑成像检查后，并在手术时将电极放置在脑组织上获取脑电生理图谱。医生将神经刺激器的电极插入脑的苍白球中，将刺激器的起搏装置埋在颈部，和电极导线连接后，控制电刺激的产生和停歇。手术以后，该患者不但奇迹般地减少了他原来已经无法耐受且已毫无效果的药物治疗的药量，还恢复了以前爱好的一系列活动，包括打高尔夫球。不是所有的脑神经刺激器都有如此神奇的效果，手术也有多种潜在的并发症风险，但令人印象深刻的是，眼看着关闭起搏装置后完全无法行动的患者，在打开神经刺激起搏器后，症状基本消失活动自如。看到这一切，就会相信医学技术装置植入控制人脑大有前途大有可为。

深部电刺激术目前也用于其他疾病的治疗，包括严重的特发性震颤、抽动秽语综合征（妥瑞氏综合征，Tourette ’s Syndrome）、和严重的强迫症，同时也开展了对一系列神经和神经心理疾病，包括躁郁症、创伤后应急障碍、癫痫、抑郁、自闭症、和精神分裂症的探索性治疗。在这些研究努力过程中，手术前的脑功能性磁共振检查和手术中如果可能的话，利用颅内电极确定病灶部位，都有利于神经刺激器的顺利起效。

里扎伊医生还告诉我另一个特别难忘的病例。患者患有严重的抑郁症，

呈紧张性抑郁，无情感表露，几乎不能活动。患者处于这样的状态有好几年，尽管也用过多种药物治疗，和电休克治疗。他在简单镇静下实施手术。典型的深部电刺激术只需要简单镇静，因为脑部没有痛觉感受器。电极安置在脑表面用来监测脑电活动图谱。里扎伊医生刺激脑的某个区域，患者笑了，这是许多年来的第一次。进一步的脑电图谱显示这就是放置神经刺激器电极的理想位点。手术一切顺利，手术结束后，患者的活动表现和行为举止完全改观，会和医务人员以及他的妻子交流。该患者周五出院。然而，刚过周末，里扎伊医生接到患者妻子的紧急求助电话，她要求医生关闭神经刺激器。患者十五年来曾一直毫无欲望夫妻同房，手术后同房欲求变得持续。好在里扎伊医生能够调节电刺激的活跃程度，随着时间过去，这个意想不到的问题解决了。

2007年，发生了一件也许算是最离奇的思维控制的故事，里扎伊医生和他来自康奈尔大学的同事使用脑电图谱和深部电刺激治疗一个38岁的患者。该患者受过严重的颅脑外伤，6年多来处于微意识状态，完全无法交流或应答。功能性磁共振显示他的语言功能区大片保留着，因此在磁共振检查后接着进行深部电刺激术，目的在于希望恢复其意识。真的在手术后48个小时内，患者能被唤醒，把头从一边转向另一边，持续睁眼。一周后，能够叫出东西的名字、自己吃饭，交流也日益增多。

除了使用脑电刺激器刺激思维，现在也有很多人致力于通过利用不同的方法，如纵横字谜游戏或数独游戏、如CogniFit、Posit Science和Happy Neuron等交互式计算机游戏、任天堂的Brain Age或Sega Brain Assist和brain gyms等视频游戏，开展“脑智力训练”或“脑锻炼体操”进行认知刺激。这个理论，多是由拥有脑健康训练产品专利的厂商提出的，相关的脑训练是否能提高脑的可塑性——形成新的神经突触？迄今为止，上述理论尚未令人信

服和被证实。近期的一个在剑桥开展的研究，有1100多人参与6周的在线认知刺激培训项目，尚未发现有能改善一般认知功能的迹象。

癌症成像

除了可利用成像检查筛选和早期发现癌症，例如前面提到的，用螺旋CT进行检查肺癌肿块，或在钼靶筛查的基础上使用MRI为更准确地发现乳腺癌提供支持，癌症诊治中成像最主要应用于对肿瘤的定性和（通过评估转移的范围进行）分期，以及对治疗效果的追踪。提倡至少每6个月一次成像检查观察肿瘤缩小情况，虽然并非所有患者都会有肿瘤缩小，但可帮助评估长期的临床疗效。

新药试验的初期，成像检查显示的显著效果，是“可行性概念研究”的明确的方向标，说明治疗有相当大的希望。恶性黑色素瘤患者，通常在诊断的一年内死亡，约有60%的患者存在黑色素瘤基因BRAF的特殊的点突变（称作V600E）。到2011年，350多位黑色素瘤患者，口服针对BRAF基因中的V600E突变的药物，其中81%在治疗两周内通过PET扫描明显显示出治疗的显著效果（图6.4）。治疗后一年，相对使用传统的治疗药物达卡巴嗪（dacarbazine），63%的患者生存时间延长。有意思的是，黑色素瘤不具有BRAF基因点突变的患者使用上述高度靶向的药物治疗效果差得多。近年来在美国使用成像随访癌症治疗效果的数字激增。杜克大学的研究者报告在1999年到2006年有超过十万的患者因一系列癌症（包括乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、白血病、肠癌和肺癌），被确诊和治疗。PET检查中发现的癌症年递增36%～54%，骨的核素扫描阳性发现年递增6%～20%，MRI检查发现癌症

年递增4% ~ 12%，超声检查新发现癌症病例年递增1% ~ 7%。成像检查的费用只占超过2500亿美元的癌症治疗年总医疗支出的6%，但尚无法证明成像检查检出率的增高，对改善患者的预后有益处。

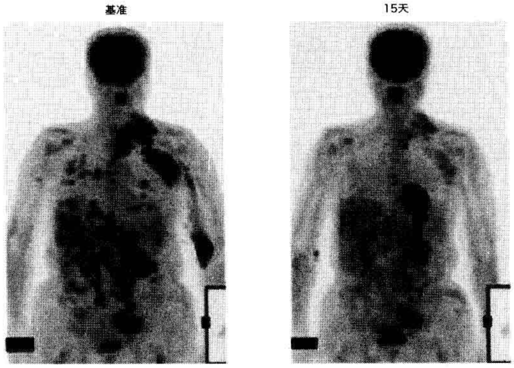


图6.4 恶性黑色素瘤患者PET扫描图像（分别为口服针对BRAF基因中的V600E突变的药物前和治疗后两周，）图像显示转移病灶明显消失，（在患者胸部、腹部、和左臂明显的深色区域，治疗后图像中同位素的摄取明显减少）。

某些情况下，使用协同的多种成像检查可以提高效果。在针对非小细胞肺癌的随机研究中，将PET联合CT扫描，相对传统分期法，PET联合CT的方法准确性大大提高，从而大幅度避免了不必要的开胸探查。将超声检查联合磁共振，用于乳腺癌的准确发现。磁共振弹性成像是在磁共振检查的同时，通过塑胶管使用60赫兹的低频波进行超声波检查。MRI检出的肿块在超声波检查中组织可移动的情况，对照不同有助于鉴别肿瘤或正常组织。乳腺癌成像检查中另一个方法可能更实用，借助可手持的近红外线扫描仪，可以定量分析透过组织散射的光能。另一个手持设备是根据拉曼光谱的原理，通

过分析微粒的振动光谱，应用于黑色素瘤和良性痣的鉴别中被证明有效。

器官打印

2011年，在加利福尼亚州长滩举行的TED会议上，来自维克弗里斯特大学再生医学研究所的安东尼•阿塔拉（Anthony Atala）医生，向大家演示如何“打印”人的肾脏。他说从三维CT扫描患者获取的信息，足以用来设计和打印可以参与代谢的三维肾脏。他向大家描述了如何如同烘焙一个蛋糕一样“花七个小时”打印“肾脏”。他向观众展示高科技打印机制作出的“肾脏结构”。作为演讲的一部分，出生时患有脊柱裂，十年前植入了阿塔拉医生人工再生的膀胱组织的患者鲁克•马瑟拉（Luke Masela），叙述了自己如何作为在读大学生过上了正常的生活。观众为鲁克起立长时间鼓掌。媒体报道十分引人注目：《外科医生在演讲台上打印新的肾脏》《想要肾脏？只需按下打印按钮》《3D打印的下一步，你的肾脏》。报告中将十年前鲁克的膀胱组织再生工程与打印肾脏相混淆。在之后的一段较短时间里，似乎以为医学界准备放弃器官移植，而所有需要做的只是将所需器官打印出来。维克弗里斯特大学随后发表通告更正由此产生的错误认识：阿塔拉医生展示的肾脏只是一个模具，（我们不应只责怪媒体，阿塔拉医生在讲演时的确没有说清楚），尽管外表看起来像个肾脏，但既无任何血管结构，也无内部组织构造。虽然如此，所有的相关进展都让人遐想令人兴奋的未来可能。

2006年，阿塔拉医生领导的团队在《柳叶刀》杂志上发表了利用活检取得的膀胱细胞培养后再生膀胱，并将再生膀胱移植入7位年龄从4岁到19岁、患有脊柱裂的患者体内的论文。鲁克只是7位患者中的一位。利用活检取得

的有限的组织再生出整个膀胱，肯定是医学成果。尚不清楚这项技术能否被广泛应用。就在最近，从鼠的胚胎干细胞中培养出整个人造视网膜。膀胱和眼部组织的生物工程再生的成功基于三维细胞培养，细胞能自组织形成高度特化的组织。另一个例子是将3D打印和自组织细胞集成后成功制成人造气管移植入36岁患有气管癌的患者体内。在移植前要将源自患者骨髓的干细胞引入依据患者自身的气管的三维成像制作的已塑形的人造气管支架内。

器官打印——借助精美的三维图像可以再生各种器官——是另外一回事。2011年，《经济学人》的封面故事题为“给我打印个弦乐器”，其内容包括关于三维打印技术进展的一切，比方说，制造商将这项技术应用于制作飞机的起落架、珠宝、靴子、灯罩、赛车部件、小提琴部件、定制移动电话，以及固态电池。在某种程度上说，3D打印机类似喷墨打印机，按照计算机辅助设计，通过打印连续的材料层进行工作。通过输出三维CT逐层扫描的图像进行打印。现在借助3D打印机可以制作牙冠和植入骨的钛合金部件。坐落在圣地亚哥的奥格诺沃（Organovo）公司在打印血管方面取得了重要进展。《连线》在其杂志专题文章《先生：你的肝脏已经准备就绪：生物打印的幕后》中引用了来自这家公司的技术专家的话：“目前我们已可以很好地打印出血管了，就在这周，我们已经打印了10条血管。我们还在尝试调试血管的状态，以期制作出更好的牢固血管。”因此对各种器官的完整的血管供应的需求也成为这一步骤的重要组成部分。

尽管TED演讲中令人兴奋的肾脏还只是个模型，器官打印技术的各个部分正在逐渐汇聚，距离器官打印的真正实现还有许多年的路要走。即便如此，3D医学成像技术的迅猛发展也让器官打印的实现指日可待。从器官的数字化到打印新器官，我们有理由去期待，人类的数字化后会发生什么。

第七章　电子病历与医疗信息技术

过去数十年间，信息技术革命并未给美国医疗健康行业造成多大的影响，这是最后的禁地。

——经济学家　维杰·维塞斯瓦伦（Vijay Vaitheeswaran）

信息是现代医学的血脉，健康信息则是它的循环系统。

——新英格兰医学杂志，大卫·布鲁曼索尔（David Blumenthal）

1963年，约翰·肯尼迪总统在德克萨斯州达拉斯市遇刺身亡；9·11事件中，世贸中心塔楼被飞机撞毁。这样的事件成为生动的、终身的记忆。被每位亲历过这些事件的幸存者口口相传都会留下记忆，而有些只会深埋在人们的心里。对我来说，发生在1999年11月29日的事情深刻在我脑海。代表着大多数声名显赫的科学家、医学研究者的美国国家科学院医学研究所，发表了论文《人皆有过》（*To Err Is Human*），论文中称“至少44000人，也许多达98000人，死于每年也许可以避免的医疗差错事故之中。”医疗差错事故来自错误的制度、错误的流程和错误的环境，从而导致差错事故的发生及没有避免差错事故。就在死亡人数的另一面，医疗差错事故涉及170亿到290亿美元的金额。报告引起媒体风暴，风暴的冲击波传向社会各方。医疗差错事故的发生比一般想象的要多得多，严重得多，也肯定远远超出我以前的预计判断。医疗差错事故害死的人数比交通事故和乳腺癌死亡人数之和还要多，比

当时艾滋病的6倍还多，而当时许多人还以为艾滋病是最大的致死原因。所以，这份报告尤其令人瞩目。这份惊人的、揭露医疗差错事故的报告让大众了解到，患者的数据记录是何等的糟糕与混乱，以及何等臭名昭著地难以获取，也许这就是医疗差错事故的根源。在这之前，大多数医务人员认为病历的保存非常平常也毫不重要。

《华盛顿邮报》在讨论这个问题时惊呼："医学界的安然"，并评论道："这些各式各样的错误，折射出白衣天使们的自大傲慢"，"成千上万的患者还将毫无必要地死去，且无人对此负责。"《纽约时报》在上述报告发表的当天，计划了一个可行的补救措施：呼吁建立新的关注患者安全的机构，在未来五年内将医疗差错事故的发生率减少一半。但这个计划有个令人惊讶的疏忽：病历电子化。

但接下来，在2001年3月，医学研究院就该问题发表报告："跨越质量安全的沟壑：21世纪新的健康体系"。报告着眼于医疗信息技术，认为："健康医疗组织、医院、医疗团队往往各自为政，有自己的'仓储库'，无法让患者情况的完整信息被有效利用。"面对首要导致与医院相关的死亡和伤害的原因是医疗事故差错这个尤其突出的问题，医学研究院的顾问委员会指出需要建立针对包括订购药物、监控正确的药物剂量、避免错误的处方以及药物过敏反应的计算机系统。报告中使用一系列关键词概括强调需要对医疗环境进行坦诚的转变："委员会要求全国范围内建设公共基础设施，以支持帮助医疗卫生供给、消费保健、质量测评和改进、公共责任、临床和卫生服务的研究以及临床教育。委员会将致力于在十年后大多数病历不再手写。"

十年已经过去，对于上面的呼吁好像起效甚微。几乎没有真凭实据显示医疗事故的发生得到控制或电子化病历得到采用。42%的美国人报告其家庭中存在医疗事故差错的受害者。2010年末《新英格兰医学杂志》报道，北卡

罗莱纳州10家颇具声望的医院，通过积极贯彻改进质量测评以降低差错事故，并对2002年到2007年间入院的2341例患者实行追踪，了解是否在上述阶段有改善迹象，资料显现的结果却是否定的。在调查的起初和快结束时都存在每1000个患者住院日中有60多个遭受伤害，其中大致有2/3被认为应可避免。总体说来，住院患者中的1/4遭遇不同程度的损伤。2011年《健康事务》(*Health Affairs*)杂志出版专刊，“仍需迈过质量安全的沟壑”，其中刊载多篇报道反映医疗差错事故依然存在，状况堪忧。一组统计显示美国每年用于医疗疏失的费用超过170亿美元。另一组认为实际的医疗差错事故的数字可能是估算出的10倍以上。来自约翰·霍普金斯大学的专家皮特·普罗诺弗斯特(Peter Pronovost)就这个问题写道：“过去十年，医疗卫生质量已经很大程度地得到迅速改进，并实施了科学化管理，成效显著。”

另外一些报告内容就更加严峻。2002年，巴巴拉·斯塔菲德博士(Barbara Starfield)在《美国医学协会杂志》上发表展望，她提出每年医院害死的人数约225000人，其中113000人被医疗疏失所害，80000人死于院内感染。许多患者属于过度手术或过度治疗。2007年的《英国医学杂志》上，荷兰学者报告每年约30000人在医院内遭遇本可避免的伤害，导致其中1 700人死亡。这些报告和其他的出版物的观点都声援医学研究院指出该问题并非夸大其辞。更重要的是，上述报告仅仅讨论的是医院内的问题，许多严重的医疗疏失发生在医疗办公室、门诊，或就处方电话咨询，或在药房配药过程中。

这个大问题的最终解决办法就是保存好电子病历。2009年对3000多家美国医院调查，只有1.5%的医院有完整的电子病历和医疗信息技术(HIT)系统，且这些医院基本上是位于大城市的大型教学医院。仅有4%的诊所和医生办公室有完整的电子病历。其他地方的情况可能不这样糟糕。事实上，美国在发达国家中属于比较晚接受医疗信息技术系统的。例如在丹麦，综合医院

和诊所全部有健康信息系统，事实上，将每个公民，和医生、诊所医院联系起来。即便在印度，阿波罗连锁医院在采用和规范流程使用进一步的电子病历方面也居于前列。在具有使用健康信息档案能力的国家排名中，美国排在第8位，排在前面的国家是新西兰、澳大利亚、英国、意大利、荷兰、瑞典和德国。

拆除巴别塔

将医院病历或医生办公室的笔记中的记录或材料加以电子化是电子化健康（或医疗）档案（EHR）的关键。理想化情况下，电子医疗档案，由于需要经常被调用，具有综合性，包括各阶段实验室检查结果和报告，手术记录，诊断中的各项检查依据，出院报告，以及和各级医生及其他医务人员接触后的相关记录。美国健康医疗体系中十分突出的就医分流体制让这项工作变得十分困难。在美国65岁以上的老人每年平均在4个医疗机构的7个医生处就医，即便这些医疗机构中的部分或大多数使用电子化医疗档案，只会在特定的情况下才可能加以汇总。即使尝试进行汇总，档案综合的过程也会相当困难。数以百计的公司、医院和医务人员各自独立设计运作着程序互不兼容的电子化医疗档案。将这些档案汇集在一起，档案呈现的碎片化程度将成指数倍的上升，可以把这堆“混乱的”档案比作“巴别塔”。描述这项工作所要达到目的的时髦的新词叫做“互操作性”。“不实用”也许是最适合的词用来形容目前互不兼容的系统。不过，美国2011年启动的试点项目，联动大多数大型电子病历企业，试图制作出开放型的样板，从而打破互操作性的壁垒。

对电子化医疗档案的替代或补充性的方案是电子化个人健康记录

（PHR），将所有的资料合并，制作出患者可以使用的U盘，或上传到导云端信息库，或两者兼备。PHR的优点是患者在辗转就医过程中可以有序地收集到每一份资料，这听来很吸引人，也能让在穷乡僻壤的充满闲暇的，且意料之外患病的患者得以充分发挥。在作者看来，获取各种资料填补个人电子化健康档案的过程，是充满艰难的挑战。

然而，真正有用的医疗信息技术（HIT）系统不单单是贮存医疗档案。举个例子，系统会提醒医生开处方时药物的过敏反应，或者会提供医疗措施的建议，告知医生患者需要注射疫苗，或根据医疗文献患者最近的症状并不支持进行刚预约的成像检查。医疗信息技术系统也包括无线频率识别标签或条形码，以追踪医院内的药物治疗。不具备这些功能，电子化医疗档案不足以减少医疗疏失。医疗信息技术系统收集到的资料，可以让患者登录检索自己实验室检查数据或成像检查结果。不仅如此，医疗信息技术系统可用于人群监测，如对将会流行的传染病的早期症状加以监控，或对新上市的处方药的副作用加以关注。建立全国性的，或发达国家间的，甚至全球的综合医疗信息技术系统，的确会非常有作用。

2006年，在《内科年鉴》中，来自洛杉矶的一组研究者，梳理分析257项研究，以弄清电子化病历如何能避免10万、或22.5万甚至更多例医疗中导致的死亡。医疗信息技术系统显示可用来帮助改进对治疗指南的依从、降低医疗疏失发生、改善对类似流感疫苗的防范策略的督查。但研究者总结道："早期采用系统的一组机构内部实施后认识到的所获得的益处，虽然报道的文献很少，但也推动着医疗信息技术系统的进步。"事实上，1/4的研究来自4家学术教学医院，257项研究中，只有9项使用商业运作的电子化病历软件。2009年，来自明尼苏达大学的一组研究，随访追踪4年的医疗资料，以确定电子化病历是否能改善患者安全，研究的结果难以找到证据支持——两个医

院的平均年感染下降情况相似。研究者总结道："卫生领域的信息技术的实际价值尚待确定"。

2010年底，电子化病历减少医疗差错事故的证据被归纳为："电子化病历的用户绝大多数都报告自己提供的医疗质量得到提高。另一方面，相对专家们的乐观，目前尚无证据表明使用电子化病历可以降低误诊的发生。"另一个在2011年进行的研究针对门诊患者的医疗，结论是"优质医疗质量与电子病历间尚无一致的联系。"事实上，遇到的问题之一就是如何将各个资料点连接起来。单纯收集资料，而不是将其转化为帮助指导治疗的信息，或向医生、护士和患者本人提供至关重要的反馈，是远远不够的。一个破除的行动不会自动带来建立的结果。斯蒂夫·罗尔（Steve Lohr）近期在《纽约时报》撰写的综述中断言："不容置疑，数字化档案如果医生由于担心用起来累赘、花费时间、也许还会带来威胁而被拒绝采用，就无法兑现其承诺。"

我的同事，斯坦福大学的心脏病专家鲍尔·尤克（Paul Yock）在《经济学人》上撰文，谈到随着未来人类数字化程度增强，会遇到的问题的相当重要的另一面在于，"医学中不可为人所知的秘密在于任何时候医生都是依据可怜的不完整的资料做出决定。"本书第二章中谈到相关的根本原则——不完整的资料。期待每个人综合的数字化医疗档案可以帮助提供重要的架构，弥补上述不足。

电子化病历虽然没有救很多人的命，但却肯定已经帮助改善显著医疗状况。想想医生的潦草字迹，有人开玩笑地说，这是医学院毕业的要求。单纯根除上述弊病，就是数字化值得去做的任务。理论上讲，可以在世界的任何一个地方获取、储存、交换、使用和分析重要的医学病历，虽然过程中会需要增加投入时间精力，但合起来看就极其诱人。患者就诊时可以马上提供病历，上面还给出建议并拼写出药物名称。前面已概括提到，医疗信息技术系统可以在做

出医疗决定时提供医学指南或循证依据，甚至可以第一时间做出正确的诊断，从而降低医疗支出，改进医疗水平和质量，减少医疗过失。使用HIT系统也可以避免不必要的重复进行的抽血检验、X射线检查，以及其他诊断检查。实际上，至少10%的这类检查是多余的，每年为此浪费数十亿美元。

美国兰德公司（RAND Corporation）设想如果90%的医生和医院采用HIT系统，最后由于效力提高而节省的费用可达770亿美元。同时预期会减少医疗疏失和其他伤害，兰德公司预测节省费用的数字还能翻一倍。医学研究院（IOM）关于医疗差错事故的追踪报告中提供了关于这些数字的来由："药物无所不在。任选一周，美国成人中有4/5服用至少一种药物，几乎1/3至少服用5种不同的药物。"根据医学研究院的报告，每年有150万人由于药物治疗疏失而受伤害，与医院相关的药物疏失造成的损失每年就达35亿美元。保险精算师协会估算医疗差错事故造成的所有损失中，药物只是其中的一部分。协会调查后发现2008年美国有630万件医疗损害，每件差错事故的平均耗费达13000美元30。2008年全美国范围内由于医疗疏失造成误工和病假所形成的超过1000万天的额外损失测算达195亿美元。可以看到兰德公司和精算师协会财务估计的数额之间存在差异，但两者都是非常惊人的数字，足以形成经济上的冲击效果。

当然，也可以简简单单就能办到。一个叫做Extormity的很棒的模仿的电子化病历网站巧妙地抓住了潜在的问题。Extormity的品牌口号是"昂贵、气人、费力"。来自Extormity网站的妙语写道："网站缓慢和痛苦的转化过程显著地影响了患者数量和收入，这样的痛苦转变只能在事后欣赏，并借助处方药物。""Extormity网站的服务和支持是按时收费，初始段最低225小时，每小时费率按胡乱的算法算出。"在"永久投资"的标签下写着：

运作Extormity 集束需要一大方阵的服务器，当然也需要反复减少冗余。幸好，Extormity 作为这些预装了操作软件的服务器的增值经销商，得以被允许提高服务器的售价，并按服务器配置定价。此外，服务器的软件需要每年不合理地支付许可费用。除了投资服务器及软件外，服务器一般还有额外的物理、通信、供应、和环境的要求。可以要求战略咨询部门提供计划附加的基础配套，设备安装由Extormity应用和售后商务部门负责。这些Extormity的商务部门在仓储库中工作，确保客户收到货物后按双重服务付款。理所应当，Extormity的EMR软件套件必须和其他系统整合打包。Extromity 软件开发工程师建立的规矩是，所有系统和每件设备的每个接口都是独一无二的。如果公司已经和特定的供应商建立了接触，公司会雇佣“爱做无谓的重复劳动”的架构建设人员，以使每个客户都会按照其特殊的要求定制解决方案，哪怕已对有极其相似的要求的另一个客户实施了方案也要另起炉灶。

谁说电子化病历和健康信息系统搞不了娱乐？

电子病历数据库示范

只要提到电子病历（EHR）或医疗信息技术（HIT）系统，总会提到美国两大示范系统——退伍军人健康管理局（VHA）退伍军人事务部（VA）和凯撒医疗集团（Kaiser Permanente）。

当我听说退伍军人事务部提出建立全美标准的电子病历和医疗信息技术系

统，我笑了。1979年至1982年，我在加州大学旧金山分校任内科住院医生。在这三年中，我有一年的时间在麦莉堡（Fort Miley）退伍军人医院轮转。麦莉堡医院是美国最美丽的医院之一，坐落于旧金山的西北角，可以远眺崎岖的太平洋海岸金门大桥的壮观景色。患者多数搭乘公交车并携带一个行李箱前来住院。医院比起大多数人的家要舒服得多：病房设施高档，餐食起码值得品尝，有病房服务、床旁供餐、配套电视接收，在某些大的包房或两人合住的病房可以观赏壮观的风景。住院是种享受，且所有的这一切都是免费的。

另一方面，那个医院也存在一些问题。在我待在麦莉堡医院的整个期间，面对上百号患者，我所能做的就是在查房之前或开始查房时，想办法及时拿到患者的病历。办法就是必须至少一个星期之前就约定好病历。即便如此实际也只有一半的可能会如愿。每天早晨或下午，几个装载成打的病历的推车会出现，你所管的患者的病历可能幸运地藏在其中，你要在这堆宝物里翻找到。（要是患者突然出现在急诊室就麻烦了。）如果病历没到，那些一般患有5到8种明显的慢性病的，至少在服用15种药物的病情复杂的患者就会倒霉。我在那里遇到的大多数是糖尿病或肥胖症、吸烟引起的慢性阻塞性肺病、（也是某种程度上吸烟导致的）冠状动脉病变引起的充血性心力衰竭、胃炎或溃疡性疾病、房颤，周围血管病变导致的间隙性跛行，以及酗酒。想象下在没有拿到病历，面对记忆常常缺损的患者，试图从他那在短时间内直接获取病情，开始瞎写，该如何能做到不出错？偶尔遇到患者有严重的肝硬化，伴随有手臂的“扑翼样震颤”，并发展到认知障碍（称作肝性脑病），没有病历也只能对这些情况做猜测。如果足够幸运地拿到病历，仍然会无法解读出难以辨认的手写的病程记录，因为这些记录常常是混乱无序的，不按时间顺序记录临床门诊情况和既往住院病史。现在有了全美最先进的医疗信息技术系统，也许将来是全国电子病历系统和医疗信息技术系统的希望的象征。

退伍军人健康管理局（VHA）是全美最早接收电子病历系统和医疗信息技术系统的其中之一。来自VHA的报告中提到利用电子病历系统以系统追踪和管理肺炎疫苗的需求大大显示了其价值：接种疫苗的速度成倍提高而患肺炎住院的人数下降一半，从而避免了大约6000名患肺气肿的退伍军人的死亡。另一个常被提到的VHA的效率提高例子是，每一百万个处方中就会有七个用药差错。而全美的用药差错可能是VHA的7000倍。在VHA继续工作的我的同事指出，他们可以十分轻松地获取每个患者的电子病历，但也存在一些问题。检索VHA资料数据库的能力不是最优化的，系统不向外院的设备和执业医务人员开放。但在VHA医院内部，系统运作非常良好。

另一个示范系统位于凯撒永续医疗机构，这一个是超大型的医疗机构，拥有900万个客户，14000名医务人员，431名医疗行政人员，有36家医院分布在九个州和哥伦比亚特区。2003年，凯撒医疗集团耗资40亿美元安装民营的电子病历系统。除了面向所有来医院或诊所就诊的患者提供综合的电子病历系统，何种机构也整理病历数据以积极促进医疗质量提高，如用于确定针对某种疾病使用预防药物，或对执业医务人员如何为提高效益而互相竞争及对患者满意度测评提供反馈。凯撒医疗集团的医疗信息技术系统在进行筛查过程中警示医生和护士，在必要时提醒随访的预约时间，提供治疗决策参考和不同具体情况及不同诊断时相关的治疗规范。凯撒医疗集团医疗信息技术系统的客户数据资料最先被用来分析使用万络（Vioxx）抗炎后导致心肌梗死的概率出乎意料大大增加的原因。医疗信息技术系统给人留下深刻印象的其中一点是，该机构的300多万客户可以接触到自己的病史资料，与其主诊医师通过私人的email进行联系。最近的研究发现，过去四年里，诊所就诊人数下降了26%。现在每天有十多万的客户访问自己的健康档案。凯撒医疗集团的所有客户可以直接查询自己的身体检查数据，这是一个传递相关信息的简

便渠道，而执业医务人员经常难以做到当面及时全面地将检查结果跟踪并反馈给客户。但在VHA，尽管系统有效但是却是内部使用，无法与非本院的设施或院外医务人员良好互通。目前已经开展了改善这个问题的工作，例如在圣地亚哥，VHA和凯撒医疗集团开发出共用的数据库，以便在各自的系统中共享信息。

电子病历系统面对的挑战

电子病历系统即便已是专业化的示范系统，与其优势和成功相对应，仍然存在许多不足和有待改进的地方。无法互联互通是个大问题，医生之间和医院意见在系统设计初往往就缺乏沟通或常互起争执，以致难以协作改进电子病历系统和医疗信息技术系统。但最让人焦虑头疼的是如何规划个性化的医患交流。医生盯着电脑屏幕，输入相关资料，而非和患者面对，大多数医生觉得输入很麻烦，既慢又容易出错。在没有电子病历系统以前，医生可以直接讲述他们对患者的症状、状况或治疗的看法，而现在只能通过点击鼠标完成。面临这个新课题，丹尼尔·奥弗莱（Danielle Ofri）医生最近写道，描述患者病情受一千个字符的限制，这限制了医生的思考，“病历系统要求病情被分类记录，患者的状况要按不同方面在互不关联的区域输入，因而难以在医生心中形成完整的印象”。

在医生看来，他们缺少与患者面对面的交流，也无法直接表达个人的想法，导致难以直接了解病情。对应地，患者也感觉缺少直接的接触，并常常对医生敲击键盘、看看电脑屏幕就算看病感到疑惑，他们面对让人心烦的电子化束缚，往往会感觉自已不被倾听或理解。等到医生和患者直接见面时，

如果患者在候诊室已经等待了一个多小时，而与医生的见面还不到10分钟，上述的负面看法就会被激化。

双方的不满意带来的结果之一就是会雇佣抄录员在医生接待患者见面就诊时负责将相关信息输入电子病历系统。来谈谈在俄勒冈州的波特兰使用电子病历系统发生的事。那里的140名医生、护士和助理医生在上完夜班以后，要花3个小时才能完成电子病历系统的资料输入，这让他们感到非常疲惫。他们雇了3个抄录员，从而彻底地改善了以前的窘境。医院院长表示："有了抄录员后，医生可以接诊更多的患者，医务人员的满意度提高了，患者也对医生有更多的时间在床旁交流感到高兴。现在，如果不配备抄录员，就像上班接诊不带听诊器一样。"在急诊室里快节奏地接诊患者的同时还要向电子病历系统输入资料，这使抄录员的存在尤其需要。

抄录员一般是年轻人，多是医预科或护士预科的学生，薪酬只有每小时8到10美元。目前已经有两家大型企业训练和协调招募抄录员：加州的美国书吏公司（Scribe America）有50个服务项目；得州的医助公司（PhyAssist）有40个服务项目；加州的急诊医学誊记系统（Emergency Medicine Scribe Systems）也有30个服务项目。这么多的服务项目也让开支下降，效率提高。电子病历系统催生了一种新的职业。

引进建成昂贵的电子病历系统和高效能的医疗信息技术系统的费用补偿机制也有着重要的作用。对于医院，平均对应每张病床的花费就估计达10万美元，这也让前总统乔治.W.布什的侄子、雅典娜健康机构的首席执行官乔纳森·布什抱怨道："医院将陷入类似次贷危机规模的财政危机。"将门诊系统并入电子病历系统的耗资差异很大，部分原因在于有的是传统的纸质档案。由于没有魔术般的开关按钮能将纸质档案立刻电子化，在转换并入电子病历系统时可能涉及要将每个患者许多年的资料都电子化。顾虑到如此高昂的代

价，许多机构对电子病历系统毫无兴趣。

直到2009年，当奥巴马的行政部门提出《卫生信息技术促进经济和临床健康法案》（*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*，*HITECH*），情况发生了变化。这是经济刺激法案的一部分，每个医生可能分配到10多万美元（44000美元的医疗保险计划和63750美元的医疗补助计划），每家医院可得到200万到1000万美元，从而成为电子病历系统的"有意向的用户"。这个项目意味着十年内有超过360亿美元的投资，会加速电子病历系统和医疗信息技术系统的采用。按HITECH法案最初的制定者戴维·布鲁曼舍尔（David Blumenthal）指出，"这项资金资助会给启动全国范围的电子病历系统的创建提供支持。"请注意，这是打算建立整合全国性的系统，关键是即便从我们现在的角度看，诊所和医院离开具体行动还早得很。在就职前的2009年1月，尽管奥巴马总统在讲话中提到，"我们将立刻投入必要的资金以便能在五年内实现全美医疗档案的电子化，"这个目标基本已难以实现。到2011年只有10%的医院和20%的医生使用这些系统。HITECH法案中现在规定有效使用的涵义：需要非常特别地、审慎地完成输入，50%以上的患者要载有生命体征的情况、吸烟状况以及个人背景资料（如性别、出生年月、家族信息），80%以上要有完整准确的用药和过敏源的清单。此外，50%以上的患者能够在3个工作日内得到电子病历的副本。医疗信息技术系统的标准符合起来相对更容易（例如，能将至少一项数据上传到公共卫生机或在电子化信息资料提供者之间实现共享）。

在我看来，有效使用的要求相当简单，但许多卫生医疗机构认为HITECH的要求脱离实际。尤其是在犹他州盐湖城的山间医疗保健公司（Intermountain Healthcare）做出声明无法满足有效使用的48条要求中的36条。需要对此重视的原因在于，山间公司和VHA及凯撒医疗集团一样，其

医疗信息技术系统属于示范系统，也经常受到奥巴马总统的褒奖。托马斯·李医生是合伙医疗保健网（Partner Healthcare physician network）的总裁。这个网包含一些颇具声望的波士顿哈佛大学医学院的教学医院。李医生对山间公司的说法表示认同。不过，这些医院需要按要求去改进。除了给予经济支持，法律中也包括处罚措施，包括如果到2015年有效使用的要求仍没有达到，将减少政府的偿付金额。

电子病历系统和医疗信息技术（HIT）系统建成后的最初阶段，差错的发生往往会增加。在2010年，FDA接到关于HIT系统的漏洞、缺陷、系统冲突的报告有250多件，其中不少与死亡或医疗伤害有关。例如关于过敏或血压情况的错误资料，大多数人认为电子病历系统中的差错被严重低估了。这样的判断被来自各种卫生医疗机构的许多份独立报告所证实。例如，在宾夕法尼亚州的丹维尔，基辛格卫生系统（Geisinger Health System）于2005年花费3500万美元购买和安装了电子隐私信息中心（Epic）电子病历系统。但是药房的数据资料和电子隐私信息中心系统的冲突，每周都会引起几个重要的药物差错。华盛顿特区的全国儿童医疗中心，在花费3000万美元购买了Cerner公司的电子病历系统后，高风险药物的剂量差错上升了8倍。在故障解决前，医院只能退回到纸质记录的状态。匹兹堡大学的儿童医院在计算机化订单系统安装后的最初五个月，患儿的死亡数字翻了一番。这主要和处方药管理的显著迟缓有关，归咎于当时舍讷公司的软件版本。兰德公司一组研究人员刊载在2011年的《美国医疗保健管理杂志》（*American Journal of Managed Care*）中的一份关于医疗卫生机构的电子化研究报告中，研究者告诉《华尔街日报》："当试图把电子病历系统引入综合的健康医疗机构后，在流程和互通信息等方面会造成无数出乎预料的后果。"

另一方面，集成的电子病历系统和所有药品的条形码化，近来显示能

大幅度减少药品的差错。哈佛大学布莱姆女子医院（Harvard Brigham and Women's Hospital）拥有14000多种带条形码的药品，3000多位医务人员参与开方并下达和执行医嘱。相对过去传统的管理患者的方法和药品处方不带条形码的做法，差错率下降了41%，药物副反应发生减少51%。有趣的是，39%的差错发生于医务人员开方并下达医嘱时，12%的差错发生在抄写处方医嘱的过程中，11%的差错是在药师配药过程中发生的，而护士保管分发药品中会发生余下38%的差错。这项研究中令人鼓舞的发现表明，当电子病历系统与其他的电子标签化和监督措施结合起来，可以获得显著的质量改善。

医疗信息技术系统的云端计算机化是一个理想化模式，费用也相对较低，患者和医疗信息的储存、处理和维护也不受场地限制。尽管如此，不愿意配置电子病历系统换成了不愿意将资料放置在云端服务器。2011年的《经济学人》杂志标题为“穿入云端”的文章重点讨论了“医学人的反射性的守旧和技术恐惧”，以及医疗机构的反对革新。但是，不是所有人都抵制这个新想法。一家连锁的康复中心将云端计算机化和移动设施连接，以协同传递所有的医学资料。一些美国的卫生医疗机构也改为使用独享的云端服务器以降低HIT系统的费用。相比花8千万美元建立新的资料数据库，匹兹堡大学医学卫生系统，下属20家医院，5万名职工雇员，4千名医生，年收入80亿美元，已经把其大多数的计算机运行交给独享的云端服务器。

资料库的私密性和安全性

除了投资费用上的顾虑以及对电子化可以弥补医疗差错缺乏信任，对私

密性和安全性的争议是众所瞩目的焦点。至少80%的美国人担心自己的健康资料会被窃取、骗走，或被滥用于商业目的。黑客可以闯入病历资料库从而得到个人的隐秘资料，尤其是已经有这样的例子，如载有30万客户个人健康资料的笔记本电脑和记录约20万人资料的硬盘被窃，不经意间泄露了资料中的秘密。同时，医疗卫生机构的雇员和健康保险从业人员可以查阅资料并选择性地加以利用，这些都很令人忧虑。

纸质病历与之对比起来，丢失的可能性小得多，而电子病历会被大规模泄漏，或遭遇“电子化网络欺诈”等问题。获取个人的医疗病历相当简单，相关病历被读取或复制也难以被察觉。电子病历系统的诠释资料，即资料的元数据，是对资料加以标签，或对不同资料元素加以描述，作为永久的电子化脚注，可以借此追溯病历何时何地被获取或修改，也可以帮助部分获取电子病历中的信息。例如，当患者被送进急诊室，医院是否可以读取患者所有的病历信息？如果有精神疾病的病史，该病史可否被读取？如果在获取某种疾病如糖尿病的情况时，可否隐瞒既往的肿瘤病史？如果其他医生咨询时是否可以全面或部分分享自己的病历资料？如果向同道咨询补充会诊意见时，是否愿意其他医生知道最初的诊断？

除了定制用户化的数据流，标签化后的资料数据以及元数据属性是建立最理想的私密性和安全性的基础。患者的信息资料数据在储存或传送时被加密或无法读取，且最好不在装有密钥的同一台电脑上储存。元数据和患者的资料不可拆分，一般由数字化签名保护。最大限度地保障安全，获取资料需要双重认证，不单是一个密码，还要有智能卡、物质证书，或如指纹这样的生物认证。患者的预定定制授权及广泛的审核程序是医疗信息技术系统安全化措施的重要组成部分。

具有讽刺意味的是，尽管电子病历系统看起来可以减少医疗疏失和降低

医疗失当的几率，元数据可以帮助对医疗失当进行索赔。所有经电子化传送的附有时间标记的用药记录和医嘱执行记录成为相关证据，可以用来确认医生的过失。如果电子病历系统随后被更改，或在治疗后不恰当的时间加以修改，从而过程被标记并可用以指控医生。已经有在法庭上被验证的类似例子，诠释资料被颠覆性地用以证明医生和医院的医疗过失。医疗过失和与之相关的电子病历的幽灵特点和阴暗性，使不愿采用电子化病历或医疗信息技术系统的医院或医生更加不愿按医疗规范做事。

向患者开放查询

尽管患者可以轻松调取自己的全部电子病历，但是直到1996年，《美国健康保险流通与责任法案》(*HIPAA*)才确认这项调取行为的合法性。然而，只有极少的患者真的来调取过自己的病历。调取中遇到的阻碍包括复制病历的费用，调取时需医生在场，以及患者提出要求后会被无理由地拖延耽搁。长期不调取患者医疗病历时，反映出医学专业中的家长式作风。此外，直到最近，患者要求复制自己的病历，医生最先想到的是诉讼。按HIPPA要求，法规中唯一例外的是，如果精神病学家认为调取医疗档案不利于患者病情，精神患者不能全部调阅病历。

毫无疑问，患者能调阅整个医疗档案是个显著的进步。不仅由于患者对自己的病情有更充分的了解从而更积极地参与治疗，而且由于积极参与治疗也逐渐改善依从性、自我照顾和医患沟通，并用“另一双眼睛”参与预防医疗差错，是医疗环节中最重要的监督员。凯撒医疗集团的莫里斯·科伦（Morris Collen），现已90岁，是医疗信息技术系统之父，20世纪60年

代该领域的先驱，他指出："患者和自己的医疗问题共存，常比医生更了解问题的全貌。"

当然，也有些潜在的问题。例如，医学缩写常让普通人摸不着头脑，像经常会用到的"气急"（SOB），是指呼吸短促，当患者读到类似"患者表现为气急"的描述时，可能会产生其他的联想。还有患者读到NERD（书呆子），其实是指"无复发征象"（no evidence of recurrent disease）。甚或患者会对描述其表现的常用术语如"肥胖"感到气愤，或者对暗示性的词语如"情绪不适的躯体化"或"疑病症"感到不满。阅览了病历记录后，患者会产生更多的困惑和焦虑，从而需要医生花更多的时间去解释病历中记录的内容，从而消除误解。患者读取整个病历后形成的影响效果正在通过一个由罗伯特·伍德·约翰逊基金会（Robert Wood Johnson Foundation）资助的名叫"开放记录"（OpenNotes）针对4个精心运作的电子病历和医疗信息技术系统中的25000个患者开展前瞻性主动研究。在这项研究中，超过100名主诊医生让自己的患者通过安全电子化的患者数据库阅读相关病历。

电子病历系统在易用性、耗资、安全性、私密性、医师法律责任等方面的潜在缺陷，通过全面思考、宏观调控也得到弥补，最终建立起全国性的健康网络有利于实现多个有益目的。在新药或新设备投入商业应用时，借助整合后的全国性系统中的去识别性的病历，可以发现和量化意外的、少见的副作用。瑞典国家注册机构发现了药物涂层支架的血液凝固问题，并在推出新药尝试避免凝固时出现肝脏毒性的问题。两种情况下副作用的发生率低于1%，但人群数据库的大病例样本的人数让上述发现成为可能。

全国性的医疗信息技术系统希望能早期发现危在眉睫的感冒或其他病原体的流行，或菌株出现抗药性的紧急危险的理想模式。像这样通过公共卫生电子化监控将人群转变到临床医学研究的平台，可取代随机取样、自愿报告

以及目前政府机构如疾病控制中心（CDC）和食品及药品管理局（FDA）所使用的不完整的方法。从而得以在大众口中综合评价和能够研究不同治疗方法的作用。

解决个人健康资料库的问题

米歇尔•哈里森（Michael Harrison）医生，是受雇于加州大学旧金山分校的医务人员，提出对美国宪法第28条的修正建议。该项提议中写道："和生命、自由、对幸福的追求一样，对健康的追求是每个人不可被剥夺的权利。每个人都有权知晓自己的身体，可以对危害健康的病况调阅了解，并为了追求健康的目的这样做。"名叫马克尔（Markle）基金会的组织也做出了同样的举动，主张医疗信息技术系统改进的"首要受益人"应该是病患者。建立个人健康记录（PHR）系统的主要目的是让每个人在自己的一生中能管住在不同医疗机构中的个人信息，并可以在任何地点，任何场所安全调阅。

以病历为主的健康档案提供潜在的有力平台，既有助于改善患者的治疗，也方便患者控制自己的健康信息。有研究表明卫生预防机构在利用健康档案进行流感疫苗接种、钼靶筛查和结肠镜检筛查等方面取得了十分显著的成绩。但他们需要解决不同医院和医疗卫生单位所使用的五花八门的电子病历系统所产生的问题。一项新的被称作"蓝钮"（Blue Button）的美国政府项目授权联邦医疗保险（Medicare）和退伍军人健康管理局（VHA）数据库中的每个人可以下载个人的健康记录（尽管去除个人健康记录系统的蓝钮项目的质量和功效尚不得知）。

然而，与个人健康记录系统潜在的好处所得到的热情和清晰阐述形成鲜

明对比的是，该系统的拥有程度却很弱。马克尔（Markle）基金会和美国医学会（American Medical Association）对此的调查指出，只有44%的医生愿意使用患者个人健康记录作为医疗过程的一部分。更令人惊讶的是只有2.7%的人建立了个人健康记录。迄今美国国内只有三个主要的个人健康记录系统的产品在开发中：微软公司的HealthVault（健康资料库），Google公司的Health系统，以及WebMed的健康管理系统。三种系统都可以免费使用，但均没有定型。2011年，Google公司Health系统被搁置，该系统便于打印或以电子邮件形式传输出完整的或部分健康档案，但不带有可以评价健康情况的软件工具。HealthVault带有自我评价的软件包，可以邀请他人查阅自己个人的全部或部分健康档案，但无法打印出个人健康档案。WebMed的产品有健康评价的特色，也能很方便地打印，但无法向上述其他两个主流系统输出资料。

当前个人健康档案的实质问题并非是否被普遍接受问题的焦点在于如何全面输入各种资料，这是个艰巨得多的任务，需要花费大量的时间向众多的资源库和提供者索取和成功取得个人的所有资料。当我们将健康资料库（HealthVault）作为消费者基因组学研究项目的一部分，该研究项目的3000多个参与者中，只有30个核对过自己在个人健康档案系统中的资料。这个问题只能在比如通过来自医院或医生的电子病历系统的途径自动化输入信息后才会得到解决。因为卫生信息技术促进经济和临床健康法案（HITECH）定义的“有效使用”（meaningful use）中包含将资料反馈给患者，已经开展了对此有价值有目的地进行基础性工作和财政激励。在2011年由联合保健（United Health）公司运作的大型调查中提到，77%的被调查者希望个人健康档案系统能追踪用药记录、检查结果以及医疗病历，而且不用担心费用或隐私方面的问题。因此，关键在于要建立一个易于使用、

可共享的、不会带来纠纷的系统。有如此多的团队和机构致力于这个目标，前景令人鼓舞。

未来的电子病历系统和个人健康档案系统

接下来谈谈符合未来构想的个人数字化档案模式的四个数字化领域标志：基因组学、无线传感器、数字化成像和医疗信息技术（HIT）。简单来说，若需要囊括所有技术，必然需要云储存：每个人的资料可达太字节（terabyte, TB），大量数据集包含个人从产前到终老的整个档案。所有的实际成像资料应在合并后允许医生直接查阅，而不是只能依据报告。联邦通信委员会（Federal Communications Commission）对标准的文件大小有了规定（见图7）。档案中会包括个人的DNA排序，以及所有的主要成像检查资料，也必须包括所有的放射线照射的数据，因为辐射的累积效应会伴随终生。如果联合起来通过全国、甚至全球的公共卫生监测能力，从而帮助确定辐射对环境的影响可能导致罹患癌症的风险上升，特定的个体由于特定的基因组变化，即使在极低的剂量水平也易于受到辐射伤害。

关于合并基因组资料（在第五章中提到过），由于反基因歧视法案（GINA）无法避免这些资料被滥用于生存保险或长期残疾保险。然而，利用数据可标记性，以提供所有的资料在一起而不可分散的方法保证，可按照要求限制进入DNA序列的入口以及其他“基因组”资料。这不仅是对个人的保护，也是对其所有亲属的保护。值得指出的是，不管用于个人的电子病历系统和个人健康档案系统多么琐细和复杂，也不能保证避免医疗疏漏或者杜绝医疗信息技术系统出错。但通过掌握所有的数字化的婴儿、少年 、成年的基

本的和相关的健康资料，并可以被个人或父母所使用，无论是在个体还是在群体水平，毫无疑问都会得到很好的照顾。

过去有些人会认为关于电子医疗档案的议题很无聊，但现在应该非常清楚电子病历系统的最终被采用及全面的可操作性将对未来医学提供有力的基础保证。只有全面地电子化覆盖才能让数字化医学的设备同时并立刻起作用。随着来自全基因组测序、远程生理监测以及医学成像等的个人数据流的迸发，电子化信息的存储和处理将变得比我们今天所看到的更为必要。

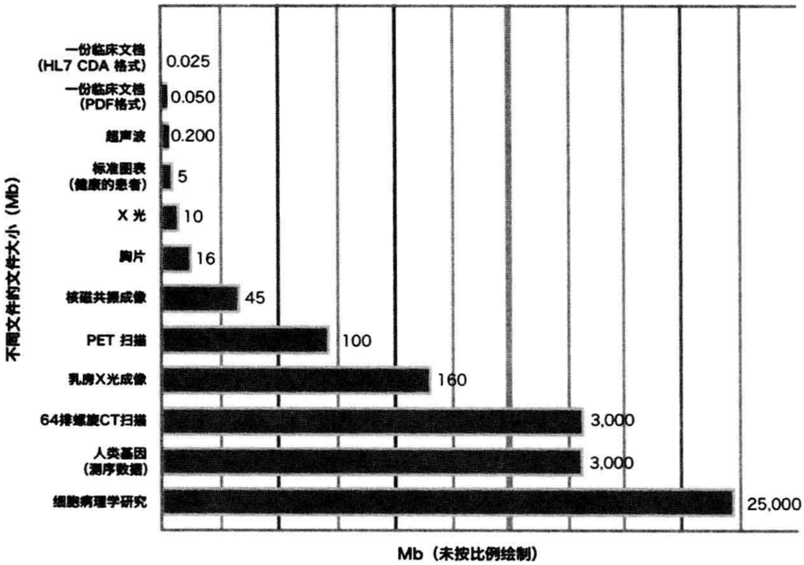


图 7. 未来电子化和个人健康记录的资料文件大小的规定。

第八章　人类数据收集手段的融合

2007年，iPhone横空出世，以其革命性的技术创新席卷了整个数字世界。这部光洁时尚的移动通信设备，配备了全新的个人计算机操作系统和快速接入互联网的功能，本身就是个伟大的成就。而其更加令人瞩目的创新，就是本地功能与开放式开发平台的融合。这种融合，为成千上万专为这一设备而设计的应用搭起了施展才华的舞台。也正是这种在不同技术性能之间形成的聚结与融合，为iPhone赋予了强悍的革命性气质。

之前，我对待医疗创新的态度，正如同我将操作系统和应用程序分开来看待的态度一样。而正是从此时开始，我将两者合二为一，因为这才是真正的能量之所在。甚至在我目前讨论到的无线生理监控、基因组学、解剖成像和电子数据储存这四大形态之中，也存在着数百种不同的排列组合，从中体现出技术融合的力量。我无法对所有内容进行展开讨论，仅举出几个例子，便能够展示出数字医疗融合的巨大潜力。

将无线传感器与基因组学相结合

心脏病

心脏病学传统认识中最严重的误解之一，就是认为在为心肌供血的动脉中，胆固醇斑块逐渐增大，最终致使心脏病的发作。这是个天大的错误。20世纪80年代，我们在患者心脏病（MI，医学上称为心肌梗死）发作的早期进行血管造影，配合心肌梗死患者的尸检报告，发现心脏病的直接原因是斑块的突然破裂或糜烂，而在大部分患者身上，这一症状仅为轻度或中度。也就是说，在某一时刻，你的某条动脉宽度仅缩窄了20%，然后突然之间，动脉壁开裂，血栓形成，一场严重的心脏病就这样爆发了。心脏病的发作意味着心肌的损伤，如果严重到一定程度，便会导致死亡。

虽然我们现在掌握了一些方法，譬如运用t-PA蛋白来溶解血栓，或利用快速气囊血管成形术、支架等手段进行动脉的重新疏通，但这些方法充其量仅是应急演练，很难真正防止心肌受损。心脏病发作之后，患者到达医院的平均时间为两个小时，治疗还需要一个小时完成。这样，就算患者进行动脉疏通后状态良好，心肌梗死还是对心脏造成了3个小时的损伤。更何况每年都有数以十万计的心脏病患者根本来不及赶到医院就医。

如此看来，预防心脏病的发作，而非发病后的治疗，就自然而然地成为了心脏病学的主要目标。为了达到这一目标，除了族群医学之外，还尚未出现有效而精密的方法，只能通过一些常规手段进行预防，如降低低密度脂蛋白胆固醇，戒烟，修正如肥胖、缺乏锻炼、高血压以及不受控制的糖尿病等各种风险因素。我们已经进行了几十年的压力测试，却一直有患者在“通过”测试几天或几周之后，突发心脏病而离世。我们找不到方法去鉴别心脏病的

“高危”个体。

如今，我们有能力对人类进行数字化处理，并识别出那些易受心脏病“攻击”的个体。一种方法，是进行染色体排序，找到风险基因。我们已经了解到，某些重要的基因和基因组区域虽与胆固醇无关，但却与心脏病发作的风险有着紧密的联系。还有一种补充方法，即在血液中寻找某种细胞或其成分。心脏病发作之时，动脉内膜的大量细胞脱落，进入血流。我们能利用抗体和磁体进行特定化验，分离出这些细胞。这种方法已问世十多年。我们还知道“不稳定型心绞痛”综合征这种心脏病先兆与这些细胞有关。我们通过检测血液中这类细胞的核酸成分，就能知道谁是真正的心脏病“高危”个体，不仅是站在二分的角度，而且也能就某一具体时间点进行分析。

理想情况下，可植入体积比沙粒还小的纳米传感器，即可在百万分之一升的血液中锁定目标，并将信息传导至患者的智能手机。使用纳米传感器的人，就是那些通过染色体排序或其他生物指标确定为心脏病高危的患者。在“羊儿”还拴在“牢”里的时候，纳米传感器就能向主人发出警告，提醒主人重视，之后再用抗血栓、抗炎药物进行治疗。在不久的将来，纳米传感器还将具有自行释放药物的能力，能够应对血液循环中较高的细胞或核酸水平。这种闭循环传感与给药模式，听起来也许有些牵强，但相关技术已经存在。预防心脏病发作的纳米自动导航模式也会在未来成为现实，而梦想成真的速度，会比我们想象的更快。

最近，一份关于小型植入型磁性微传感器的报告，对这一技术能力进行了详尽阐释。《快公司》(*Fast Company*)在名为《是突发心脏病还是吃了变质煎饼？嵌入式传感器给你答案》的文章中，对这种传感器进行了介绍。虽然传感器不能获取罹患心脏病的风险程度，而且只在啮齿类动物身上进行过植入，但却是向正确的方向迈进了一步。心脏病患者常常会认为自己不过是严

重的消化不良，并因此耽误病情，而传感器输出的信息，则能为患者提供正确及时的指导。而且，如今用于治疗癌症的一些药物，如阿霉素等，会引发某些患者的心肌死亡。这份报告中显示，传感器可以对这类损伤进行快速的定量检测。

利用传感器查找严重的内部问题，已经是我们颇为熟悉的概念，在汽车中就有所应用。当你看到仪表盘上“检查发动机”的指示灯亮起，就知道应该怎么做。当然，智能手机响起，提示心脏病可能发作（我们随后会了解到，其他疾病也适用）远比仪表盘上的指示灯令人心惊肉跳。若是赶上错误警报，则更让人担心。因此，必须在向人体植入纳米传感器芯片之前，实现纳米传感检测技术的高度准确性，确认纳米传感的可靠性。虽然现在还没有相关应用，但在不久的将来，这些应用就会问世。

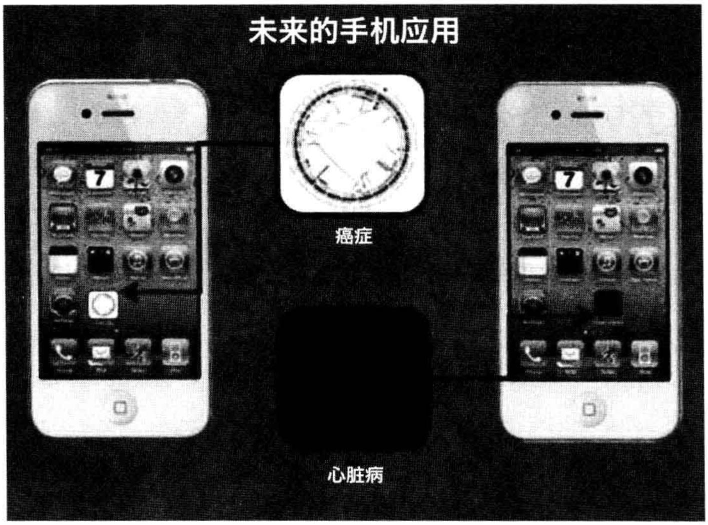


图 8.1：依靠嵌入式纳米传感器检测血液中分子标签的新型智能手机应用。

癌症

我们在癌症的诊断和治疗上做得并不好。在第二章中讨论过的乳房造影术或前列腺特异抗原（PSA）测试等群体筛查模式的成本非常高昂，会产出大量假阳性检查结果，以及更多的不必要的活检手术。进行PET或CT等连续性感应扫描，可能会令问题进一步加剧，既增加了假阳性和偶然发现的概率，也将患者暴露在本身就会导致癌症的电离辐射之中。正如基因测序领域的创业家卢克·诺塞克（Luke Nosek）所言："虽然每过十年，我们的计算机和视频游戏就会攀升到于十年前的高度十倍，但我们却没有十倍于先前水平的癌症治疗手段。除了站不住脚的'老化'因素之外，我们不了解引来这位人类杀手的原因。我们必须改变现状。"基因组学提供了真正的机遇。我们已经讨论了利用肿瘤和生殖细胞系的基因测序来进行治疗指导，但没有讨论过这种方法在癌症预防领域的应用。用于寻找癌症风险的基因签名而进行的全基因组关联分析，亦称"基因探视"，会随着越来越多的癌症患者进行全基因组测序而变得更加强大，从而使得癌症预测变得更像一门科学，而非艺术。

我们还有其他工具可以利用。大多数肿瘤都会有细胞脱落，这些细胞被称为循环肿瘤细胞（CTCs），它们存在于血液之中。虽然我们有办法对这些细胞进行计数，但这种实验手段并未被广泛使用，只用在已经被确诊的癌症患者的病情监测中。应用于心脏病的方法同样适用于这一领域。将纳米传感器植入高风险个体，就能获知CTC细胞的数量或循环核酸的信息，后者更为便利，而且对癌症早期的微小信号更为敏感。纳米传感器与个体的智能手机进行通信，亦可以在发现个体体内高水平循环目标时，与主治医生及时联系。此时，就要对个体进行高分辨率成像，以确定是否有癌症的"宏观"证据。

这就是以生物标记为指导的成像，与生物导向性治疗如出一辙。

截至目前，美国仅批准了一种方法—— CellSearch。这种方法对一管血液中经确认存在的癌细胞进行计数。而麻省综合医院（Massachusetts General Hospital）开发的一款芯片，利用抗体和磁珠的共同作用，能够在血液的十多亿细胞中发现单一的循环肿瘤细胞。目前研究的一个领域，利用这些细胞作为进一步为肿瘤定性的方法，从某种意义上，可以理解为癌症组织的液相“活检”。将这些细胞分离出来，就有机会进行基因表达，搞清楚是哪个基因处于激活状态，对DNA或RNA转录组进行测序。终有一天，这些技术能在任何时间为个体的癌症状态给出更为细致深入的诊断，并为定向诊断提供富有意义的指导。

2010年，约翰霍普金斯大学的一组研究人员提出了一个非常新颖的概念，利用循环DNA来进行癌症跟踪，他们称之为“重排列末端的个人化分析”（personalized analysis of rearranged end, PARE）。第五章讨论过，癌症是一种基因疾病，一般以体细胞的染色体内和染色体间的重新排列为特征。这些重新排列会导致多重特定DNA融合，通过癌症基因组测序就能进行识别。格列卫（Gleevec，甲磺酸伊马替尼胶囊）将目标锁定在慢性髓细胞性白血病患者体内的活跃融合基因上，并取得了成功。这种药物利用的是同样的原则，但在这个例子中，融合基因代表的是癌症的驱动因素，而且是很容易取样的恶性血细胞。利用PARE，目标是在固体状态的肿瘤中寻找DNA融合，不是因为这类融合可能导致癌症，也不是因为这类融合能为治疗给出指导，而只是将其视为生物标记。在PARE的第一份报告中，对4位结肠癌患者和两位乳腺癌患者的肿瘤进行的测序，并发现了平均每位患者有9个DNA融合。这类融合只与患者或肿瘤相关，发现之后，可以利用循环肿瘤DNA对癌症进行跟踪，并对融合做进一步评估。

结果显示，利用每位个体的血液DNA融合，来监测原发性肿瘤或肿瘤转移的外科切除手术效果，以及患者对化疗的反应，都收到了很好的成效。虽然这种技术依赖于大量的测序、计算机分析和DNA融合指认，但终有一天，其操作将越来越简化，也会比目前的宏观成像形态更为敏感。这一方法若想为人们广泛使用，就需要以快速、廉价、可靠的方式进行，我们也要确认，DNA融合是稳定的，还是进一步的融合会消除旧有融合，并创造新型融合。与此同时，研究人员发现，可以在患者尿液中找到一种与前列腺癌相关的常见融合基因，这种方法可能应用在前列腺癌风险预测上，并减少不必要的前列腺活检（第二章讨论过的话题），这一成果振奋人心。

纳米传感器也可以作为呼吸式癌症测定器。在位于以色列海法的泰克尼康以色列学会（Technicon Israel Institute），研究人员利用配有黄金纳米颗粒的传感器来检测呼吸中因各类癌症而产生的不同化学信号，包括肺癌、乳腺癌和前列腺癌。每个人的呼吸中都带有某些有机化学成分，譬如苯、烯烃和酒精。领导这一项目的工程师霍萨姆·海克（Hossam Haick）认为，如果细胞开始制造一系列异常的有机化学产物，就能体现在呼吸所排放的信号之中，而这些有机化学产物会出现在细胞癌变之前。这种说法非常令人兴奋，但同时也需要进行大量的验证。

最后，对粪便进行化验，可以有效实现结肠癌的早期确诊。在一项对1100名患者进行的研究中，对粪便中DNA的4个变异基因进行查找，可以找到85%的通过标准肠镜确诊的癌症患者。虽然这种方式会有所遗漏，但相较之下，子宫颈抹片检查只能发现50%的宫颈癌患者。另一种结肠癌确诊的替代方案，是通过一种被称为Septin 9的血液表观遗传标记，这种方法具有高敏感度和高特异率的特征。

器官移植排斥

任何器官移植，都存在接收者身体对器官产生排斥的风险。不幸的是，通常用于监测排斥的方法是侵入性的，譬如在心脏移植后进行一系列心脏组织活检。虽然这类手术比较安全，但却是创伤性的：以心脏移植为例，医生将一根带着活检刀（收集组织的小剪刀）的特殊导管插入颈静脉，直达心脏。一种刚刚经过验证的更好的方法，就是利用移植排斥的特定表达属性，来监测血液中存在的基因。而更具吸引力和敏感度的方法，则是寻找器官接收者血液中的捐赠者的DNA。如果浓度较高，就说明接受者对器官组织产生排斥。可以通过嵌入式纳米传感器，在接收者的血流中查找异常存在的捐赠者DNA。

1型糖尿病

1型糖尿病，是80种人类自身免疫性疾病中的一种，也是十分重要的一种，尤其对儿童有着很大的影响。通常来看，1型糖尿病在8岁左右发病，但近些年来，越来越多的小患者在更为年幼的时候就患上了糖尿病，甚至5岁之前就能确诊。大量的全基因组关联研究，确认了这种疾病的自身免疫性基础，找到了近30个与免疫系统相关的疾病基因。如图8.2所示，在糖尿病发作之前几年，胰岛 β 细胞就会出现缓慢而渐进的破坏：孩子在7岁时就出现胰岛 β 细胞抗体，但直到14岁才确诊为1型糖尿病。

研究人员一直针对1型糖尿病进行测序研究，发现罕见的基因变种，或是携带该疾病的异常风险，或是携带对该疾病的防御，可以帮助我们详解某些个体患病的根本原因。这些基因包括干扰素诱导的解链酶（IFIH1）、人唾

液酸乙酰酯酶（SIAE），以及干扰素调控因子7驱动的炎症网络（IDIN）。婴儿接受这些基因变种的筛查，不仅可以确定是否存在患糖尿病的风险，而且可以确定究竟是哪个基因和特定免疫系统缺陷在发挥作用。通过注射疫苗或实施免疫疗法等手段来对这些缺陷进行干预，就很有可能预防糖尿病的发作。虽然以前利用胰岛细胞自动抗体的预防实验无一例外的以失败告终，但这些实验都是在小患者血液中已经出现高水平抗体的情况下开始的，这就意味着，细胞破坏活动已在进行中。而且，所有这些实验，都没有通过任何手段确定导致糖尿病的特定免疫路径。目前正在进行实验，利用一种被称为CD3的免疫系统蛋白的抑制剂（如抗体Teplizumab药物）来调解免疫系统，以保护宝贵的胰岛细胞免于破坏的命运。

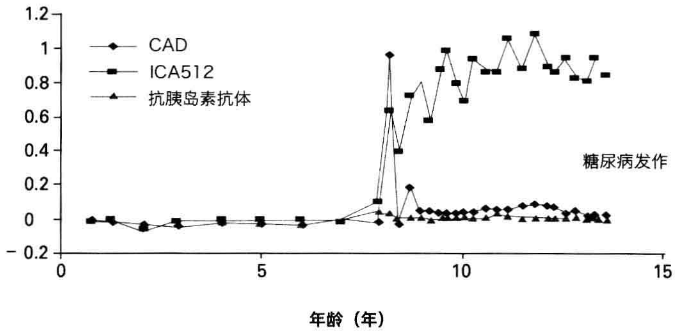


图8.2：在儿童确诊为糖尿病患者的多年之前，就能在血液中发现不同种类胰岛β细胞抗体的发展。

目前进行的工作，还有许多提升和改进的空间。这些改进需要高昂的成本：糖尿病，是“条条大路通罗马”；就像任何一种特定的流感疫苗都无法阻止所有类型的流感一样，各类1型糖尿病也需要不同的治疗手段。但是，这一伟大

的壮举指日可待。在数字化人体的时代，我们有望看到绝大部分1型糖尿病实现全面可预防。至少，可以利用嵌入式纳米传感器查找自动抗体或其他胰岛细胞下降的分子信号的相同原理，作为独立方法，来探知何时可以进行免疫系统调节。

哮喘

哮喘，是儿童服用处方药的最常见原因，也是导致儿童死亡的主要因素之一。儿童的呼吸道比成人小很多，只要炎症发作，就会导致严重后果。我们现在已经获知与哮喘相关的常见基因变种，也开始着手寻找低频率和非常罕见的基因变种。同时，我们还知道，各种环境因素也是诱发哮喘的重要原因，而“环境暴露”通常是导致个体发病的特定模式。

哮喘的预防，需要多管齐下，同时利用染色体和无线传感器技术。在DNA测序的基础上，了解哪些个体易患哮喘病，同时使用适合于个体情况、针对哮喘病具体根源的定向药物，就可以更好地预防呼吸道炎症。上述方法，仅是整体解决方案的一部分。还需要利用生物传感器，监测空气质量、花粉量、粉尘和霉菌等主要环境指标，再配合上氧气浓度、呼吸频率、心率和强力呼吸容积等生理指标。与“Asthmapolis”项目（见第四章）这样的社交网络相结合，数字化基因组和无线传感器就能通过预防疾病发作或保护个体免受可能导致住院、残疾或死亡的严重疾病发作，为人们提供一个潜在的解决方案。

无线基因组

目前，基因组测序或超高处理量基因型分型的硬件价格十分高昂，基本都在50万美元以上。工作中要用到的试剂和人力成本也不便宜。2011年，“桌面”测序仪问世，而我们还需要迈出更大的一步，运用基因组测序的手持移动设备，来实现流感或某种细菌病原体的快速测序。图8.3中展示的样机，利用微芯片晶体管来进行基因型分型或测序，不需要借助样本培养或价格高昂的试剂。医生用棉签蘸取口腔内部的表皮细胞，或取得唾液样本，置入设备顶端，之后，就能快速得出基因型分型以及测序结果，并将结果以极低的成本无线传输到任何地方。虽然这种方法不一定能实现全基因组测序，但它显示出技术之间的融合潜力，以及智能手机和DNA测序技术合二为一的可能性。如今，我们已经可以利用iPad应用“基因组浏览器”（Genome Browser）对测序数据进行展开和解释。



图8.3 手持基因型分型和测序设备样机。

基因组和药物开发

培养皿中的疾病

另一个主要的技术融合发展方向，是将普通的皮肤细胞或血细胞培养成为多能干细胞。为了做到这一点，只需修改4个基因。一旦培养成功，这些细胞就能成长为任何组织，无论是心脏、肝脏还是大脑（见图8.4）。研究人员已经在利用这种技术去探索许多罕见的疾病，譬如脊髓性肌肉萎缩症、Rett综合征和家族性自主神经异常（第五章中讲到过，这就是史蒂芬·平克的遗传疾病）。现在，也在用这种技术来研究诸如精神分裂症、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症和帕金森症等疾病。我们在斯克里普斯研究所，将这种技术应用在心脏病高风险个体上，造出了动脉膜内皮细胞，并对这些细胞进行了基因改编，以更好地了解心脏病在分子层面的发展过程。

这种技术，让我们能够确定，应用哪种药物能够有效地预防高风险个体的疾病发作。由于无法对个体的动脉或大脑进行活检因此通过，实现对这些组织的培养，使这项技术取得了重大的进展。iPerian是一家生物技术公司，该公司利用这一理念进行药物开发。公司CEO迈克尔·韦努第（Michael Venuti）讲道："虽然患者本人并未亲身参与到这一开发过程之中，但我们却将他们带入到其中，在药物开发史上，从未有患者在如此的早期阶段参与进来。"

在培养皿中观察患者个体的细胞，将目标器官或组织区分开来，并由此确定恰当的治疗或预防手段，可以说是个体化医疗的极端形式。最近，索尔克研究所（Salk Institute）的科学家针对一些精神分裂症患者，利用实验室培养出来的神经细胞，找到了修正神经元缺陷的有效药物。在近期的一项实验

中，研究人员通过活检获取了罕见的早发家族性帕金森症患者的皮肤细胞，并将这些细胞转化为神经细胞。研究人员对这些细胞的基因变异进行了改编，将患病细胞功能恢复到正常。另一项研究中，研究人员将一位患有致命遗传性心律失常的患者的干细胞培养成为心肌细胞。这些细胞完整的地模仿了异常电传导，并被用来测试哪种药物可以有效对该疾病产生预防作用。如果没有这种方法，就无法获知什么样的药物可能发挥作用。上述案例，描述了数字化人体细胞在分子层面的缩影，这种方法，很可能将会成为寻找最优治疗手段甚至治愈方法的有用工具。

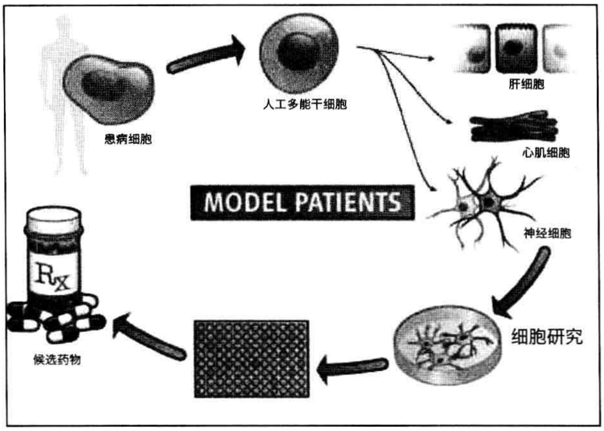


图 8.4 培养皿中的疾病流程图解，展示了这种方法可以用来综述特定器官或组织的疾病，并确定药物的疗效。

而且我们知道，大多数有关基因组的故事（详见第五章），都发生在组织或细胞层面。基因组的管控部分占主导地位，根据组织的不同而有所区别，不仅包括增强子、启动子、抑制因子和绝缘子，还包括所有的表观基因组装置—— DNA侧链甲基化以及组蛋白和染色质修饰。仅对血液细胞基因组进行

研究，无法获知每个细胞和组织层面的运转指令。当然，从细胞中得知的信息，由于仅代表高度集成的人体生物网络中的一部分，也许无法全面的代表个体组织。但尽管如此，利用这种方法，可以让研究人员放弃转基因实验鼠的繁殖。目前，转基因实验鼠是研究基因变异的惯用方法。同时，这种方法也是对现有方法的提升，因为小白鼠的研究成果是否适用于人类，尚存在许多争议。



图 8.5 一个芯片文身。

最近推出的一个类似研究成果，是微型装置中的机械“芯片器官”肺，可以为药物筛选提供平台。对个体的细胞、组织和器官进行重建，以便阐述分子层面的缺陷，确定恰当的治疗方案，是数字化人体的新型延伸。

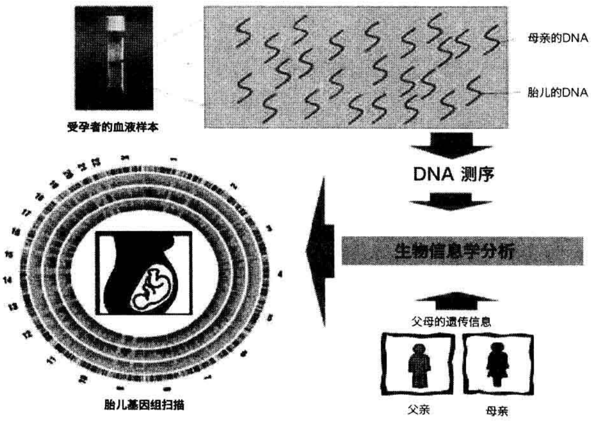
电子皮肤

2011年，伊利诺伊大学（University of Illinois）的一群工程师发表了一篇关于芯片的文章。该文章具有突破性意义。其中讲到了一种可以与皮肤直接结合的芯片，也就是芯片文身。这种具有很强伸缩性的芯片，只要安置在适当的肢体部位（胸部、肌肉附近或额头），就能够捕捉到个体的心律和心率、

肌肉活动以及脑波。（见图8.5）

胎儿全基因组测序和无线传感器

近期研究显示，可以从母体血液样本中分离出未出生胎儿的DNA，并进行测序。虽然自从1997年以来，人们就知道母体血液中存在胎儿DNA的自由片段，但研究人员又用了整整15年的时间，才确定其中是否存在胎儿的全基因组，并在技术上成功实现了测序。（见图8.6）



这项研究成果的重要性何在？如今，为了对未出生胎儿的主要遗传异常进行确诊，我们依赖于羊水穿刺或绒毛膜取样等侵入式手术。这种手术需要用一根针，在超声图像的引导下，抽取胎囊里胎儿周围的羊水。羊水穿刺是很常见的手术，美国每年都要进行25万次左右，年龄在35岁以上的孕妇中，

几乎一半人都要进行这样的手术。手术过程中，存在0.2%到0.3%的流产风险，同时存在伤及胎儿、感染和羊水渗漏的风险。然而，通过母体血液样本进行胎儿基因组测序的新技术，利用母亲和父亲的DNA排序作为分析基础，令综合产前全基因测序评估成为可能。终有一天，这一技术将取代羊水穿刺术。而更为强大的技术，是对新生儿血糖调节异常或婴儿猝死综合征等风险的预期。如果DNA中显示出存在这些风险的可能性，就能利用适当的生物传感器对婴儿进行监测，提供专门化的治疗方案。

婴儿出生时进行的新陈代谢疾病筛查（如苯酮尿症、槭糖尿症等等），需要取新生儿的足跟血进行化验，这项化验一般需要几天到几个星期才能拿到结果。而这些诊断，都可以通过胎儿DNA测序，在出生之前有所预期，从而尽早确定恰当的饮食和治疗方案。将这项技术向前再延伸一步，就能够在婴儿未出生时，开始饮食调节和治疗方案的制定。

基因组学和社交网络

确定传染疾病爆发起源的传统方法，包括特定的基因型分型和对感染个体之间接触的追踪。但是，英属哥伦比亚一些研究人员在2011年报告称，利用两种数字技术对41例传染性结核病例进行分析得出的结果，与传统方法截然不同。针对结核菌，研究人员不是单纯的对被称为变数串联重复（VNTR）的特定标记进行基因型分型，而是进行了全基因测序。结果，他们发现了两种结核病菌株。而VNTR方法仅发现了一种。同时，他们没有进行传统的接触追踪，而是展开了全面的社交网络分析。将其与测序数据相结合，就能准确的识别“超级扩散者”，也就是对疾病爆发负有责任的个体。基因组学和社交网络分析的结合，很可能为传染性疾病的调查研究提供新标准。

上述数字技术与医学相融合的案例，清楚地表明，技术汇集在一起的能量要大于部分的简单叠加。不久的将来，全部4种数字医学工具将有望为每个人提供服务。其成果将是史无前例的。2011年，高通推出了奖金为1000万美元的“X大奖赛”（Tricorder X - Prize），专门奖励移动诊断领域的成果，认为这一技术将通过数字工具融合对医学界带来改变。大奖赛的名称来源于《星际迷航》（*Start Trek*）中的手持设备，奖金设置的目的，在于“奖励单一便携式设备的发明者，该设备无需人工输入，就能够对一系列疾病做出诊断，其准确度与医生相同。”

现在，我们已经有了捕获人体数据的工具，也有了将这些工具相结合的能力，下一步，就可以研究其对医学未来的影响。其影响对业界各方有着各不相同的意义，包括医生、医疗行业、生命科学产业和监管方在内，但其重要性却始终不变。工具、参与方和数字基础设施的融合与配合，将会彻底颠覆我们今天所知的医疗领域。

part 3

第三部分

数字人的冲击

第九章 具有可塑性的医生?

医学教育，本身是保守的，向新一代年轻人灌输旧式的失败方法。我们依赖为人所接受的安全传统，已经太长时间。

——理查德·霍顿（Richard Horton），《柳叶刀》（*The Lancet*）

我们在使用有着3000年历史的工具，为全世界最富有的国家提供医疗服务。

——杰·帕金森（Jay Parkinson），《快公司》

动脉粥样硬化，是动脉壁的一种渐进性、退行性过程，也就是大众所知的“动脉硬化症”。在医疗界，我们从不用类似的词语来描述这种疾病。入行之后，人们都知道“硬化症”这种说法是什么意思。地球上的所有职业种类之中，也许没有哪种职业像医生这样抗拒改变。如果有某个群体以缺乏可塑性为标志，那人们首先就会想到医生。

医生和医疗界与生俱来的“坚韧”，使得这群人很难适应数字世界。在互联网出现之前，医生就是高高在上的神一般的人物，掌握着所有的知识和专业技能，根本不可能被谦卑的患者和消费者所挑战和质疑。“医生最清楚”，是人们就医时持有的普遍情绪，就连医生自己也这么想。

这样的情况从20世纪90年代开始发生变化，以计分卡医学的出现为标志。这种变化一发便不可收拾。人们开始思考，为什么在购买汽车或电视时，一定会将目标商品的评分考虑在内，却不能获得关于医生技能或可靠程

度的数据。直到此时，医疗界延续了数千年的缺乏透明度的情形，才刚刚开始改变，人们也才意识到医疗失误的频繁性和严重程度。随着消费者对互联网的熟悉，随着在线医疗信息越来越可靠，经常有患者来到医院，带着从网上获得的一大堆问题，或是患者家属就治疗流程甚至医疗团队成员的背景问题展开询问。博客、患者在线社区，以及像Facebook和Twitter这样的社交网站，都进一步推动了这一发展潮流。“每位患者的支持者”（Every Patient's Advocate）网站创始人特丽莎·托里（Trisha Torrey）曾说过，手中掌握着权力的患者“已经发现，医疗不再是通过家长式作风和慈善行为而进行的”。“掌握权力的患者”，也不再是一种矛盾的说法，更不是一反常态的产物，而是发展过程中的标准，是尼克·比尔顿在《生活在未来》一书中所讲述的“信任”从品牌和机构逐渐向个人转移过程中的一种体现。“医嘱”本身是“众包”的。替代型治疗越来越受欢迎，一夜之间，就连杂志也开始给出DIY医疗建议，方便消费者免去就医的麻烦。

同时，也许是碰巧，美国各地的就医量正在下降。美国医疗史上几十年来最为重大的立法改革获得了通过。这项改革与医疗和保险的覆盖范围相关，3000万之前没有医疗保险的人，现在可以安心享受医疗服务。而这也敲响了医生短缺的警钟。

其他方面的变化也在影响着医生群体，使得他们的命运与各种社会发展和改革纠缠在一起。从保险公司和政府项目中获得的报销金额快速回落，迫使许多医疗机构要以更快的速度接诊更多的患者，让医生工作更长的时间。医生们无法跟上科技创新那史无前例的超快步伐，而是将精力投入在“相对价值单位”（RVU，联邦医疗保险费用补偿表的基础）上，投入在数不清的表格和“官僚”的批准和否决上，投入在求生存的手段上，还要想方设法不“沦陷”为当地医院领取固定工资的员工。无可非议，医生的主要目标，不过

就是照顾好他们的患者，在工作之余能享受生活，赚到足够的钱来养家糊口。《纽约时报》最近一篇头版文章，讲述了三代医生的故事。这篇报导对现状做了很好的描述。许多年轻医生并不选择前辈们走过的竞争路线，不去辛苦维持独立的医疗诊所（因此也不用面对我讲到的所有这些因素），而是选择加入一家医院。一位年轻医生的父亲对这种趋势表达了如下看法："一方面来看，我女儿这代医生，不像我们当年每天工作到很晚，也不愿去做我们曾经做过的事情。另一方面来看，我对他们还是带有一点嫉妒情绪的。"

我最喜欢的一位作家，名叫阿图·葛文德。他是一名医生，对提高医疗质量非常有兴趣。在著作《清单革命》(*The Checklist Manifesto*)中，他将医学与航空学做了比较，解释了飞行员列出一览表的重要习惯，可以为外科医生的工作带来什么样的启迪。在我看来，医学界的确应该向航空界学习。如今的太多医生，都想要驾驶着"双翼飞机"进入"喷气时代"，所有的指标都是模拟的，含混不清，怪不得看起来随时都有"坠机"的危险。

然而，并不是所有的医疗工作者都迷失了前进的方向。医生需要不断进步，不仅为了在数字医疗的世界中生存，更要发展壮大。我们面临着一场危机，但我心中的计划，不仅可以让医生充分利用他们掌握的宝贵资源，而且还能在这幅激动人心的壮丽版图中创造新机会。尽管如此，前进的道路上还是充满了各种障碍。我们随后会详谈这一点。

教育

《美国和加拿大的医学教育》(*Medical Education in the United States and Canada*)，即著名的福莱克斯纳报告(Flexner report)，发表于1910年。这是

一篇346页的专题著作，是亚伯拉罕·福莱克斯纳（Abrahams Flexner）对当时北美地区的155所医学院进行的调查总结。这份报告的主要结论之一就是，医学院不顾公众利益，放任“过量的未受教育和缺乏训练的从业者”进入医疗领域。福莱克斯纳的警钟敲醒了医疗界，于是，人们对医学院的课程设置进行了全面的重新修订，标准得到了极大的提高，医学院毕业生的竞争力和患者得到的照顾水准也突飞猛进。

一个世纪之后，美国和加拿大150所经认证的医学院已不是当年的那些学校，但存在的问题却同样深刻。莫利·库克（Molly Cooke）及其合著者在《医生教育：对医学院和住院医生实习期进行改革的呼吁》（*Educating Physicians: A Call for Reform of Medical School and Residency*）中写到，随着知识、技术和专门化的巨大飞跃与“接近于混乱的医疗服务体系”形成冲突，他们也发现了同样尖锐的问题。似乎我到目前讲到的所有进步，都会令事态变得更糟糕，但具有讽刺意味的是，数字化人体的能力，应该能为医疗体系的组织和生机恢复提供一种强有力的手段。然而在目前，关于数字化人体的教育，并没有出现在医学院的课程之中。出现这种情况的原因在哪里？

2002年，我在克利夫兰开办了一家医学院。工作过程中，我有幸掌握了第一手信息，了解了医学教育改革所面临的挑战。每所医学院的课程都是固定的，需要经过医学教育联络委员会（Liaison Committee on Medical Education）的正式审批。医学教育联络委员会，是美国医学会和美国医学协会（American Association of Medical Colleges）联合开设的。医学院的教授代表团或其他代表机构也要对课程设置进行审批，由于大多数医学院都隶属于某所大学，所以课程设置还要得到大学更高级别管理层的批准。仅是想一想整个流程，就会觉得异常复杂繁重，更不用说在一所成熟的医学院中将创新课程开办起来了。《柳叶刀》编辑理查德·霍顿对医学高等教育做出了尖锐的评

论："令人质疑的入学制度、僵化的课程设置、过时的学习模式、无效的评估体系；缺乏足够的动力，使医学专业人士达到公众需求；疾病预防方面的无能；以及领导力的欠缺，不足以将社会责任置于教育使命的核心位置；所有这些问题，都直指收入过高的学界领导者对教育愿景的缺失。"

我们来深入分析一下霍顿医生的看法。的确，入学制度值得质疑，因为事实表明，医学院预科课程过大的压力和有机化学成绩，与医生的后期培养水平之间不存在紧密的相关性。同时，诸如基因组学、无线传感器、数字成像和医疗信息技术等当下的关键课题，在医学院的教学过程中几乎没有体现。最近一次医学院课程评估显示，在150所医学院中，只有两所学校设置了专门讲述复杂性状基因组学或药物基因组学的课程，而非相关领域的粗略概述性课程；62%的学校安排了简单讲述孟德尔遗传学说的传统基因组学课程，总课时在20~40小时不等。医学院学习模式过时的说法，也是毫不夸张的：学习的科学已经取得了重大进展，我们知道，如果课程的讲授过程互动性越强，参与性越强，说教成分越少，那么学生就能吸收越多的知识。真正的学习，发生在学生离开课堂，互相之间对课程内容进行讨论和内在化的过程中。教授站在讲台上，面对着一大群医学院学生进行单向演讲，是陈旧而过时的方法，但如果你不在医学院求学，是不会了解到这一点的。另一方面，这些过时课程的出勤率低得让人痛心，许多学生宁愿自学。我们应该放下传统的教学法，采纳协作式学习法。当医学院提供模拟机，手把手地教学生如何进行手术时，出勤率就会很高，因为学生在这样的课程中是可以实实在在参与进来的。斯坦福和加州大学的医学院，在学生入学时为每人派发一部iPad，上面存储了所有的课程演讲、幻灯片、课程材料和课本。这就使得学习过程更加有趣、便捷，也为未来的数字化医生搭建起了实用的框架。

还有其他类型的学习模式。以可汗学院（Khan Academy）为例。萨尔

曼·可汗（Salman Khan）是一位年轻的创业家，曾担任对冲基金经理。他在YouTube上放了大量10~15分钟的数学及科学课程视频，诸如代数、微积分和生物等。截至2010年秋季，可汗已经制作了1800多部辅导视频，每天的播放次数超过70000次，累计有20万学生观看过他的视频。到了2011年，每个月都有200多万学生观看视频，此时，可汗学院已经拥有了2300多部视频。视频中没有花哨的制作，内容十分扎实，能将复杂的课题变得简单易懂。虽然可汗学院并不提供医学课程，但同样的理念值得借鉴。想到这一点，让我记起，2011年发布的一部视频就是有关糖尿病的。

还有其他一些例子，比如卡耐基梅隆大学（Carnegie Mellon University）的开放学习计划，以及麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology）的开放课件（OCW），利用新媒体将知识传播给大量受众，每个月都能有100万访问次数。2007年，OCW完成了33门学科超过1800次课程的在线发布，被誉为“过去10年间，对全世界知识库做出的最重要、最为成本有效的贡献”。严肃游戏（Serious Games）利用视频游戏过程中的互动来促进用户的学习体验，并不需要给人强烈的视觉震撼，就能以明晰、富有吸引力、易于用户吸收的方式来传递有价值的内容。只要一位有天赋的教育者能将复杂的内容变得相对简单，或至少在某种程度上富有娱乐性，这样的教育内容就能通过网络一传十、十传百。不需要达到“查理咬了我的手指”①那样的点击量。那样的2.5亿观众，也可以取得成功。

霍顿对社会使命的讨论，也是合理的。绝大多数美国的医学院，其大部分资金都来源于研究拨款，而拨款主要来源于国家卫生研究院（National Institutes of Health）。医学院会将重点放在这些机构所关注的热门研究项目上。

① 这是一则YouTube上广为流传的视频，内容为两名儿童（查理和哈利）互相嬉闹。

乔治·华盛顿大学医学院（George Washington University School of Medicine）的菲茨赫·穆兰（Fitzhugh Mullan）医生，对60000名医学院学生的数据进行了分析，并于2010年发表在《内科医学年鉴》（*Annals of Internal Medicine*）上。他的分析结论令人倍感惨淡："如果我们继续在现有体系中培养更多的医生，我们就无法应对患者的需求和医疗结果，民众定会因此而忍受不全面的医疗服务，濒临死亡而痛苦无奈。"霍顿所说的医学教育并不将重点放在预防上，也无疑是正确的。当然，这个问题在当今的医学界十分普遍。但数字医学的工具提供了崭新的大好契机，能够最终应对这一缺失。

2010年6月，斯坦福大学医学院开了一门叫做"基因组学和个人化医学"（Genomics and Personalized Medicine）的课程。增设这门为时8周的选修课，需要一支由27人组成的工作团队，其中包括生物伦理学家、基础和临床科学教师、基因顾问、律师、学生和"教育官员"，他们共同进行了为期一年的大讨论，才最终使课程的开设得到批准。虽然开课的想法是斯坦福医学院的学生提出来的，但却被认为是具有高度争议性的话题。主要原因，就在于这门课程将允许学校为学生提供商用全组基因扫描，而这将使得斯坦福成为全美第一家采取这一举动的医学院。全组基因扫描在2007年下半年就已经对公众开放，但尽管如此，还是充满争议。54位选课的学生中，有33位同意进行基因型分型，允许基因顾问的全面接触。学生为此需要支付小额费用，以示承诺。选修课结束之后，一位学生这样总结道："进行这类测试，了解测试所带来的紧张感以及测试结果的意义和限度，是对医生非常有用的体验。现在，我们切身体会到了患者所承受的压力。我认为，这是医生与患者将心比心的独特方式，因为医生本人亲自感受了整个过程，掌握了第一手信息。"这位学生说得很好。一位名叫斯图亚特·金姆（Stuart Kim）的教师这样说道："不用等到一项技术臻于完美再去学习，而是要力所能及地进行学习。去学习人类

基因的工作原理，这样，一旦基因领域有了新发现，就能及时学以致用。”他清楚地道出了掌握这一学习体验的理由和目的，虽然许多斯坦福的学究们都固执地的予以反对。最终，这门简短的选修课终于开了起来。很难想象取得这一成就所经历的困难，也很难理解在这一领域被誉为“先锋”的门槛之低。

同时，美国医学联合会和美可保健公司（Medco）对一万多名医生展开了一项调查，发现98%的医生意识到，患者的基因体会影响药物治疗的效果，但只有10%的医生认为他们掌握了足够的知识，愿意利用基因信息来指导临床治疗。矛盾的是，在一项针对3000多名消费者的大型调查中，当被问及“你愿意将遗传数据托付给谁？”时，90%的人答案是医生。我想，这些人应该没有读到2010年《今日美国》上一篇题为《大多数医生在基因测试领域缺乏足够的学识》（*Most Doctors Are Behind the Learning Curve on Genetic Test*）的文章。如今，美国仅有2000名经过认证的遗传咨询师，参与患者护理的医疗遗传学家，还远远不到1000人。而且这两类职业的从业者，主要致力于罕见、单基因疾病的研究，而非常见的多基因病症和药物基因组学。受过良好教育的医学专业人士中，能作为基因信息资源并赢得公众信任的人数，少之又少。所有的医生都应该接受全组基因扫描，或至少接受药物基因组学筛查，并以此为起点，接纳基因组学的知识体系。在2011年阿斯彭思想节（Aspen Ideas Festival）上，曾任白宫资深顾问、现任宾州大学教授的伊齐基尔·伊曼纽尔（Ezekiel Emanuel）医生，呼吁通过取缔有机化学和物理学，以分子生物学取而代之的方式，对医学院预科必修课程进行改革，以缓解遗传基因知识的缺口问题。

在数字医学领域，教育不充分的问题随处可见。2009年美国医学院联合会的数据显示，只有不到20%的医学院要求实习医学生必修放射学，虽然几乎全部医学专科都普遍使用超声、MRI、CT、核磁以及PET成像技术。在电子健康档案、医疗信息技术、无线生物传感器和远程医疗领域，也同样存在

着教育漏洞。

记得20世纪70年代我刚进医学院时，每位学生都能拿到制药公司或医疗器械公司赠送的听诊器。在口袋里揣上这样一个医学的标志性工具，让当年的学生们切身感受到自己正走在成为真正医生的路上。后来，医学院认为学生不应接受这类礼物，赠送活动也就此中断了。而现在，我们有了像Vscan这样的微型数字超声成像设备，至少通用电器（General Electric）这家制造商能够重新开始为每位医学院学生配备一部便携式扫描仪。加州大学欧文分校（University of California, Irvine）医学院购买了54部Sonosite便携式超声设备，以便向医学院学生在为期4年的课程中传授全面的超声诊断知识。

即使上述医学教育改革能够得到落实，其影响在许多年内也不会体现在医疗的真实世界中，走不出医学院的附属医院。医学院搭起了医学教育的基础，但如今美国从业的70多万名医生却并不受其影响。若想影响到从业医生，就需要对医学教育的其他门类进行改革。其中之一，就是研究生医学教育（GME），其中包括实习期、住院医生期以及专科培训项目；另一个门类是针对从业医生的继续医学教育（CME），从业医生占全部医生的95%。

在许多国家，若想对医疗从业执照进行更新或延期，就需要获取大量的CME学分。CME学分的获取途径，一般是医生个人选择参加研究生课程。但是，美国90%以上的继续医学教育是在生命科学行业的支持下进行的，许多医学专科组织都因为利益冲突问题而对这一经济支持来源予以抵制。这就使得医生的继续医学教育产生了无法满足的需求和少得可怜的资金。那么，我们该如何打破这一教育僵局呢？唐·塔普斯科特和安东尼·威廉姆斯在其著作《宏观维基经济学》中，引述了MIT校长查尔斯·韦斯特（Charles Vest）的看法，以及其对规模逐渐扩大的开放准入运动所怀有的愿景，也就是“出现一种灵活的大学形式，一种先验的、可及的、赋予人知识和技能的、动态

的、共同建设的开放资料和平台框架”。有了可汗学院和MIT开放课件等远程学习体验的成功先例，再加上对在线医学社区和YouTube等数字世界的充分利用，实现这一开源模式，似乎并不需要太多成本投入。只要医生愿意运用社交网络，就能口口相传，并最终引发真正的教育热潮。

可靠性

1994年，我和一位同事在《内科医学年鉴》上发表了一篇关于计分卡医学的文章。当时，向公众开放医学数据的运动刚刚兴起，强制性收集工作从1989年开始。纽约州也许是医疗管理最为严格的一个州。纽约州公共卫生部（New York State's Department of Public Health）管理着由33家有资质进行心内直视手术的医院组成的规模相对较小的网络，开始通过报纸和在超市分发的手册进行数据传播，其中包括具体到医院（后来具体到外科医生）的手术量，以及搭桥手术后30天的死亡率。数据根据风险的具体情况进行了调整，比如患者的年龄，手术前患者心肌的力量，其他医疗与疾病情况，以及可知会影响手术结果的关键变量。公众一直希望能得到这些数据，以便在选择医院和外科医生时能做出明智的决策，而现在，数据唾手可得。手术量较低或手术效果不好的医院，由此得到了曝光。加州和宾州等地也展开了类似的行动：加州对心脏病的治疗结果数据进行报告，宾州还增加了心内直视手术的费用报告。著名的宾州大学发现，全州近40个医疗项目中，心脏病治疗的成本最高，效果最差。很快，心脏手术方面的领导就被换掉了。

当时的想法，是将计分卡制度尽快推广到其他医学专科和手术中去。但15年后，计分卡医学却依然在原地踏步。2010年9月，对消费设备和汽车进

行打分的信誉良好的独立出版物《消费者报告》发表了第一份针对心脏搭桥手术医疗团队的评分。他们对42个州的221支医疗团队进行了评分，占所有进行该手术医院的20%（没有关于医生的具体数据）。全美国1100支心脏手术团队中，大部分不允许对数据进行公开。但尽管如此，《新英格兰医学杂志》的记者还是称其为“医疗可靠性的分水岭”。换种说法，就是人们心目中关于医疗透明度和可靠性的标准太低了。或者，医生这个职业在消费者看来，本身就是不可靠的。在这样的大环境下进行医疗评分，如同修建了一座“波特金村庄”①。

医疗保险提供商，也在尝试着对医生的资质和成本进行排名。美国医学联合会对此予以强烈的负面回应，并引用了兰德公司在麻省进行的一项研究。研究发现，基于成本的双层评分制，预计会将22%的医生归到错误的类别。2010年成立于旧金山的卡斯莱特健康公司（Castlight Health），对获取医疗信息的反对和质疑予以回应，承诺将揭露“医疗的真正成本”。公司从投资公司和克利夫兰医学中心获得了8000多万美元的资金。公司向大型雇主出售健康医疗服务的成本数据（以每位雇员每月为单位进行收费），第一位客户是拥有20万员工的美国西夫韦公司（Safeway）。但是，虽然成本数据比较准确，但目前还没有与此配合的质量和效果数据。和许多其他工作一样，价格透明度是人们最大的兴趣点。

并不是说没人关注质量。过去10年间，专业机构对3000多家美国医院多达20类不同指标进行了跟进（这些指标包括利用β-受体阻滞药治疗心脏病，以及针对手术部位感染，在恰当的时候使用或停止使用预防性抗生素）。只不

① 波特金村庄，俄国女皇叶卡捷琳娜的宠臣波特金于1787年修建，专为女皇视察他的辖区时使用，以显示辖区的“繁荣”。这座虚假的、漂亮的村庄果然起到了效果，深受女皇欣赏。后来西方军事家把在军事上制造假象、虚张声势的计谋称为“波特金村庄”。

过，这些指标对消费者的参考性不大。对质量进行评估的方法相对有限，这些方法主要考察医院是否采取某些措施，某一特定诊断是否开了某种药等，由此反映出这些数据采集的复杂程度，也为第三章中提到过的医疗网站的发展提供了机会。

2010年颁布的《平价医疗法案》(*Affordable Care Act*)创立并批准了实现医疗可靠性的下一阶段：可信赖医疗组织(ACO)。可信赖医疗组织于2012年成立，由初级护理和多专科医生团队组成，或隶属于医院，或独立经营，并由此形成紧密的网络，以合理的价格提高医疗护理的质量。组织必须对其医疗质量数据进行整理，这依附于庞大的电子信息基础设施。这就引来了一些不确定性，比如一些医生团体的组织结构并不紧密，缺乏充分的IT支持，这样的医生团体是否能组建ACO；而实力雄厚的医院是否会在这些新机构的生存中发挥主宰力量。ACO在满足绩效目标时，得到的经济奖励，将来自医疗保险(Medicare)和私人商业承保人。可惜的是，在ACO的成立和讨论过程中，患者并没有参与进来。而患者群体能提供帮助的想法，是有理由的。一项针对医疗保险受益人的随机调查中，或是为受益人提供个人化成本信息，或是指引受益人到一个网站。结果发现，个人化信息的提供，极大地增加了保险受益人更改健康计划的情况。因此，虽然ACO愿意以更低的成本提供更好的医疗服务，但"可靠性"的问题还是要由政府和保险提供商来解答，也并不包括向患者提供具体到医疗服务机构的效果或成本数据。

很明显，数字医疗需要更好地向消费者提供透明、有用、具体的数据。关于手术量或手术效果，我们没有理由攥住数据不放。长久以来，在人们心中，医生并没有留下十分可靠的印象，在对待存在问题或不能胜任的同行方面，也是一样。在拥有电子健康病例和全面数字化医疗的未来，医生也面临着大好机遇，勇担"可靠"的重任。

医生统计学

美国人口逐渐趋向老龄化，在未来10年中，36%的美国人年龄将超过65岁。患者群体与医生群体在数量上的失配，已经慢慢显现出来。约三分之一的医生即将退休。在这样的现实情况下，随着医疗改革方案的通过，有3200万美国人新近加入了医疗保险体系。美国医学院联合会报告称，2010年共有709700名从业医生，需求缺口在13700名左右。到2015年，预计需求缺口将达到62900名医生；而到2025年，全美国将会短缺14万名医生，换种说法，就是在为全体国民提供充裕医疗服务的过程中，少了19%的医生。像纽约州和加州这样人口密度较大的地区，受到的影响将尤为明显，而美国各处都会有受到疾病困扰却无处就医的患者。现在由于儿科医生缺乏，这个问题已经浮出水面：在密西西比州、阿肯色州、俄克拉荷马州和缅因州等地，3000多名儿童，才能分到一名儿科医生或家庭医生。令人惊诧的是，未来5年的重大缺口，将主要是外科医生和专科医生，而非内科医生。

在医生短缺的情况下，供需原则告诉我们，医生应该会拿到更高的报酬。而现实情况却与理论有着天壤之别。医学院的学费猛涨，与此同时，医生的收入却在下降。2010年又出现了让人始料未及的现象——患者的就诊率呈现出下降趋势。随着医疗成本的飙升，就算是上了保险的美国人，也不得不支付更高的自付费用。大型雇主开始聘用护士作为“护理经理”，以减少或取代医生问诊。过去两年，越来越多的患者选择上网寻找帮助，而非向医生进行咨询。几年间，大型综合医院的患者量减少了11%，自从30年前开始对这一数据进行跟踪之后，这是头一次出现下降。与此同时，汤森路透（Thomson Reuters）报告称，患者看医生的次数减少了7.6%，医院收治的患者量也降低了2%。

就诊量的减少，似乎是解决医生短缺的一个办法，但这样的减少，很可能只是暂时现象。如今，有很多人想出了应对医生短缺问题的方法。彼特·凡德名（Pete Vanderveen）医生是一家药学院的院长，他在《华尔街日报》一篇题为《如何为多出来的3000万患者提供医疗服务》（*How to Care for 30 Million More Patients*）的评论文章中称，美国30万名药剂师，有可能成为问题的一种解决办法。他引述了北卡罗来纳州阿什维尔和其他一些城市的成功经验，在这些地方，医生和药剂师形成紧密的合作关系。他写道："我们需要一种新型医疗服务模式，让初级护理医师能得到专家和服务商团队的帮助和补充。"

医师身份转变成从医院领取薪水的员工的趋势，也是一项重要变化。在《新英格兰医学杂志》圆桌会议中，专家们就医疗服务和护理质量展开了讨论，其中一位专家是劳伦斯·卡萨里诺（Lawrence Casalino）医生，他说道："我认为，过去9年多来，发生在医疗体系中最重要而最不被公众关注的事，就是医院聘用医师数量的大幅增长，不仅包括初级护理医师，还包括专科医生；不仅是那些职业发展末端或刚刚从业的医师，也有各个职业阶段的从业医师。这种现象正在快速改变医师从业和服务的版图。"这一趋势，反映了医师普遍不愿维持独立从业身份，不愿自己掌控命运的现象。他们在医疗的动荡年代屈服于生存压力，盼望着医院和医疗保健体系能为他们提供一个庇护所。

医生和电子邮件

医师所面临的不稳定，有一个最为常见的解决办法，那就是更高的效率

和生产力，比如利用数字医疗手段。在同一次《新英格兰医学杂志》圆桌会议上，卡萨里诺医生讲道："我认为，至少有50%~60%的初级护理医师面对面问诊，是不需要患者与医师面对面的。"对于这种观点，有许多数据予以支持。凯萨医疗集团在夏威夷进行的一项研究显示，安全电子邮件减少了26%的患者就诊量。随后，凯萨医疗集团在南加州进行了另一项研究，研究结果发表在2010年《健康事务》上。这项研究针对35423名患有糖尿病、高血压或两种疾病同时存在的患者，结果显示，与医生之间的电子邮件往来，极大地提高了这些患者的健康指标。

但是，虽然有这些研究数据做支持，但医生使用电子邮件与患者沟通的情况，依然是少之又少。2008年的一项调查显示，只有不到7%的医生经常与患者用电子邮件进行沟通。从患者的角度看，2010年的一项调查显示，只有9%的人用电子邮件与医生交流。

医生之所以不愿使用电子邮件，一部分原因在于用电子邮件提供医疗服务得不到报酬。而那些领取固定薪水而非按服务次数收费的医生，则会更加频繁地使用电子邮件。但是，医生不愿利用电子邮件的原因，不仅仅与收入有关。为了严格遵守联邦隐私规定，医生与患者之间的电子邮件往来，需要通过安全网站，而不能使用微软的Outlook或Gmail。在未经许可的情况下泄露健康信息，属于违反联邦《美国健康保险流通与责任法案》，需要承担高达25万美元和/或监禁的惩罚。美国医学联合会与美国医药信息学会（American Medical Informatics Association）共同制定了有关电子邮件的规定，称不应使用电子邮件来建立医患关系，只能采用"其他类型、更为个人化的交流方式"。许多医生和健康机构都将电子邮件的使用视为行为失当。导致这种看法，可能是由于医生不能在合理的时间范围内对电子邮件予以回复；也可能是因为电子邮件中给出的建议取代了面对面的问诊而由此构成疏忽大

意，还有可能是因为医生在撰写电子邮件时过于匆忙，以致患者产生理解上的偏差，或信件中存在错误。另一方面，行业内普遍承认，医患间的电子邮件往来，能够在减少面对面问诊次数，提高患者健康水平的同时，强化医生与患者的关系。但尽管如此，像电子邮件这样简单而普及的沟通方式，这种现代通信中最为常见的手段，其发展还是在医学界受到了压制。

相比之下，ZocDoc这个用于预约挂号的移动应用，在医生群体中十分受欢迎。医生们愿意每月支付250美元，在空闲时段接待患者。截至2011年，每个月，美国9座城市的70万患者都在使用ZocDoc，以寻找附近愿意接受他们保险支付并进行在线预约的医生。这项服务对患者是免费的，还能对医疗服务提供者进行公开评论。而对医生的吸引力，就在于其填补空闲时间的效率，就连患者临时取消预约，也能及时找到另一位患者前来就诊。从这一移动应用在医生群体中取得的成功，特别是从医生处获得的收入来看，显然与之前医学界对电子工具的敬而远之形成了鲜明对比。

医生和社交网络

丹尼尔·桑德斯（Daniel Sands）是思科（Cisco）医药信息学的部门总监，也是波士顿迪肯尼斯医疗中心（Deaconess Medical Center）的医生。关于与患者进行数字化通信这个话题，他说道："大多数医生都没有广泛使用健康2.0技术。他们还停留在健康1.0的阶段，思考'我是否应该与患者进行电子邮件往来'。"他认为，就算医生们了解与患者进行电子邮件沟通的好处，他们也很可能不了解在线社区的情况。从我的个人经历来看，我十分认同桑德斯医生的分析。在针对医生群体进行演讲，并问到有多少人使用Facebook时，给予

我回应的人数明显少于消费者，而且我还没谈到利用社交网络与患者进行沟通。当问到Twitter时，我感觉医生们看我的眼光仿佛是在审视外星生物一样。

但这种情况正在发生变化。马约诊所宣布成立了社交媒体中心，称诊所拥有60000多名Twitter粉丝，在Facebook上有20000个联系人。马约诊所的CEO说道："通过中心的设立，我们希望能在这些革命性工具的应用过程中，引领医疗健康行业的发展，实现知识的普及和医疗服务提供商之间的协作，从而提高各地的卫生保健质量。"《华尔街日报》在问及中心的实际工作目标时，得到了李艾斯（Lee Aase）医生这样的回应："目标是帮助患者。有时需要直接向患者提供信息，有时需要更迅速地向医学界传递信息。"

与电子通信政策类似，美国医学联合会也发布了关于社交媒体隐私保护和职业操守的政策："医生须知晓，在线行为或发布内容可能会在患者和同事间对自身信誉产生负面影响，可能会对自身医疗事业带来负面后果，可能影响公众对医疗从业人员的信任。"

医生就与患者通过Facebook建立联系这一问题，有着不同的看法。凯瑟琳·克雷蒂安（Katherine Chretien）医生在《今日美国》上发表的文章中写道："但是，请不要邀请我成为你的朋友，也就是说，不要在Facebook上加我。"她对一类医生进行了描述："只要提到Facebook这个词，他们就会觉得毛骨悚然。Facebook太过个人化，存在太多潜在风险，太浪费时间。"她不希望与患者在Facebook上建立联系，还称："若要做好本职工作，就需要划清职业界限。"在《纽约时报》上，丹尼尔·拉马斯（Daniel Lamas）医生的一篇文章，讲述了与一位住在ICU病房的垂死的年轻人在Facebook上交朋友的故事。当拉马斯再一次与该患者联系的时候，发现他已经去世了。这位医生因为未能及时回复患者的留言而悲叹不已。肖恩·科金（Sean Khozin）医生是"你好，健康"项目中的一位内科医生。他在《纽约时报》专栏中引用了《Twitter时

代的医学》（*Medicine in the Age of Twitter*）中这样一段话："我们可以利用社交媒体来协调与患者和专科医生之间的合作，所有工作在同一个平台上就能完成（他使用安全网站）。我可以发挥监督作用，他们可以利用这些工具，更好地了解自身病情，通过积极参与来获得更多主动权。"但在Facebook这个问题上，一位医生这样说道："让患者看到我高中时代的朋友们聊着30年前的事，这样做合适吗？"

罗德岛（Rhode Island）的一起案例，引来了全国媒体的关注。一位48岁的医生因为发布了关于一位外伤患者的信息而被医院开除，还遭到了州医学委员会的谴责。虽然在这篇博客文章中没有提到患者姓名，但提供的信息足够人们确认患者是谁。莫斯塔希米（Mostaghimi）和克罗蒂（Crotty）在《内科医学年鉴》中引述了这起案例和2011年发生的相关案例，认为医生应该考虑建立"双重在线身份"，既维持一个职业（公开）的身份，同时也有个人（私下）的社交网络身份。17%的医生博客中，都包含一些可能被用来指认患者身份的信息，这就更需要医生对网络身份进行分离。有人说，社交网络是新千年的升降机，搭上了这部机器，你就无法控制别人是否听到了你的谈话内容。

Sermo这个社交网络平台是专为医生设计的。Sermo由一位名叫丹尼尔·帕莱斯特朗（Daniel Palestrant）的外科医生创办，模仿了医疗候诊室，在这里可以进行对话，分享信息，后来发展成为医生们进行快速"非正式"会诊的地方。正如帕莱斯特朗医生所言："医生可以带着问题上线，几个小时之内，就能得到几十位医生就这个问题的回复。"目前，Sermo有115000名注册的医生会员，占美国医生总人数的15%。实际操作过程中，网站的内容会稍有不同，更强调诊所业务，强调医生怎样从行业资助的调查中获得酬金。

社交媒体网络并不适用于医生与患者之间的直接互动，当然更不能采用

非安全的公共平台。但医生应该意识到这些社交网络在患者中的流行程度。我们已经了解到，社交网络在患者获取健康信息和建议时所扮演的重要角色，而且在医疗教育行动中，这也是非常有用的途径，尤其当信息需要快速广泛地进行传播时，比如流感疫情爆发或某种不安全药物出现在市场上时，更凸显出社交网络的作用。

远程医疗

虽然许多最为常见的电子通信模式都不适用于医患之间的联络，但有一些还是值得发展的。其中之一，是医生和患者之间的双向视频通道。直接的眼神交流，能让医生看到患者的表情，更为确切地掌握患者的身体状况，而且能加强双方的互动，让医生看到患者是专心致志还是迷惑不解。2010年，苹果公司在iPhone上推出的Facetime，就是实现这种视频连接的方法之一，但需要医生和患者都有iPhone4.0或以上的版本。毋庸置疑，随着智能手机的发展，这样的功能会在更多的平台上得以实现，有望流行起来，成为减少医院问诊量的途径之一。

诸如Skype等其他服务，可以实现计算机之间的视频会议。和凯撒医疗集团进行的安全电子邮件评估不同，至今没有任何研究，对视频通信是否能减少前往医院看医生的门急诊患者数量做出判断。电子邮件一般都会在信件的往返过程中产生较长的时间延迟，而且局限于书面文字和静态图像，相比之下，视频通信能在医患联络中发挥重要作用。至少50%的面对面问诊是不必要的，因此，视频问诊很可能被证实是提高医生与患者双方效率和生产力的重要方法。和电子邮件所面临的问题一样，视频通信的阻碍之一，也是医

生服务费用的计算和支付。虽然这种方式在像凯撒医疗集团这样的封闭式健康体系中可以发挥作用，但在典型的按服务收费的模式中，就会困难重重。信诺（Cigna）和联合健康（UnitedHealth）等保险商，开始对电子问诊和视频问诊支付费用，这样的做法能够提升视频通信的价值。患者随身佩戴的无线生物传感器和像Vcan这样的设备，也会令视频问诊更富吸引力。

虽然迄今为止，电子邮件和社交网络并没有在医生群体中流行开来，但另一类远程医疗形式却另当别论：在外科手术中使用机器人。达·芬奇机器人系统是位于加州圣巴巴拉市的直觉外科公司（Intuitive Surgical）的产品，如今经常应用在心脏直视手术、前列腺切除术、妇科手术，以及许多其他免于大面积切口的手术中，在美国各地的临床使用率很高。手术过程中，外科医生无须与患者直接接触，而是利用操纵杆来指挥机器人，在强大的外科放大器下，进行精密的肌动活动。外科医生要经过大量的训练，才能熟练掌握这套机器人系统。虽然并没有证据证明这种昂贵的技术（硬件本身的成本就在150万到200万美元）能够提升手术效果，但医生对这一技术的采纳率却非常之高。这种形式的数字医疗技术之所以广受欢迎，可能是因为外科医生和医院利用机器人向公众做广告，从而针对患者展开竞争；也有可能是因为整套系统给人以视频游戏般的感觉（有人曾将其与Kinect游戏相提并论）。

新的模式

2009年，《快公司》发表了一篇专题文章，题为《未来的医生》（*The Doctor of the Future*），文章所配的插图，画着一个黑色的医用大皮包，上面挂着许多电线，连着USB接口和电插座。文章的第一句话是："成本、准入、质

量——美国医疗保健的种种问题前景惨淡，而创新就是解决办法。明天的医学，诞生于今天。”

时年33岁的杰·帕金森医生，拿着24万美元的医学院贷款，于2007年在布鲁克林开办了虚拟医药服务。在压力巨大、患者人数众多的传统问诊过程中，医生每8分钟接待一位患者。帕金森医生从中悟出了创新的途径。他希望能将即时通信、电子邮件、视频聊天等现代数字工具与古老的家庭出诊服务结合起来。为了避开行政上的种种麻烦，他不接受保险支付，患者需要通过PayPal自己从口袋中掏钱。不到3个月时间，他就有了300位患者。他一边扩大机构的规模，一边招募医生加入。后来，他的医疗机构有了“你好，健康”（Hello Health）的称谓，口号是“简单行医的自由”。这种新医疗形式的问世，和加拿大的麦卡健康软件公司（Myca Health）形成了联系，这家软件公司为虚拟问诊配备了全部所需的电子器件。注册虚拟问诊服务的价格是35美元，在线或诊所问诊的价格是100~200美元。简单的电子邮件往来是免费的。患者在线进行医生预约（一开始是通过帕金森医生的Google日历进行的），大多数复查都不用患者亲自到诊所来，也不需要前台接待的护士。问诊视频都会进行备案，与患者的化验结果放在一起，方便患者查阅。每次问诊之后，都要求患者给出评论和反馈意见，患者还可以通过“你好，健康”的患者网络分享信息。开药之后，患者会收到一条短信，告诉患者家附近哪个药店的药最优惠。所有这些工作，都是在电子系统上完成的。帕金森氏症众所周知，但不久之后，帕金森的医疗保健也将成为一个热门话题。

另一种新模式，以第一医疗集团（One Medical Group）为典型。这家组织在旧金山有5家诊所，在曼哈顿有一处办公地点，自称为“非典型的医生诊所”。第一医疗集团并不提供视频聊天或即时通信服务，但鼓励患者发送电子邮件或进行在线预约，之后，诊所会通过电子邮件和电话的形式进行跟进。

患者每年需要缴纳200美元的年费。缴纳年费之后，患者得到的服务承诺，就是保证预约问诊的准时性，尽量安排同一天的问诊服务。尽管如此，每位医生每天最高的患者就诊人数也只有16位，比全国平均的25位少了40%。总体来看，第一医疗集团已经接纳了几千位患者，患者人数的年增长率超过了50%。相比之下，美国传统的门诊服务中，患者的平均等候时间是23分钟。在接受调查的3200名患者中，几乎一半的人认为，如果被迫等候，就应该得到医疗费用的折扣。在这样的大环境下，新型模式的迅速流行，也就不足为奇了。

“你好，健康”和第一医疗集团都局限在某一个地区范围之内，而MDVIP礼宾服务则覆盖了全国，从2005年的146名医生扩大到了2010年的756名医生。除了要关照现有的3000多名患者之外，每位MDVIP医生仅能接受300位患者。礼宾服务的年费是1800美元，其中的三分之一用于MDVIP组织的行政支持。这笔钱数目不小，有人担心会因此形成双层医疗体系。但MDVIP的会员对这项服务十分满意，成为会员之后，可以通过手机、电子邮件和短信与医生沟通。全国范围内，患者的续费率是92%，非常之高。

未来的数字化医生？

在医疗服务实现无线化，与互联网连接，能够跟踪复杂生理指标甚至一些数字成像指标时，上述这些新型医疗模式，只不过是个起点。以前，患者和医生从未获得过的数据，现在源源不断地出现在我们眼前。在电子健康病例和患者的个人健康管理系统中，有着患者的生物学和DNA排序数据，列出了所有的药物基因组学交互作用。将这些信息分享给患者的药剂师之后，针

对病情开出的处方将拥有全新的精准度。随着时间的发展，面对面的诊所问诊数量将大幅减少，前往急诊室就医的患者数量也会相应减少。那些精通数字化医学的医生，将拥有绝对优势，他们在治疗效果、服务质量和成本方面的相关数据，会在网上公布，并经常自动更新。古老的家庭出诊将重返舞台，但却是通过网络进行的。正如医疗的所有领域一样，这些与患者的虚拟互动，只有那些拥有超常人际沟通能力的医生才能成功完成。有些医学院，最近已将人际沟通能力作为申请流程中的一部分。这一变化很有意思。

本章主要讲述了我们需要克服的主要障碍，现在依然不清楚，是否会有足够多的医生拥有充分的可塑性，能积极接纳这个数字化世界，承认家长式的医疗作风已经不合时宜。我认为，年轻一代的“数字原住民”[①]医生，会更容易接纳数字化医疗的观点，而对于绝大部分从业医生来说，传统的医疗形式早已深入骨髓，因而改变的难度会比较大。最终，“数字原住民”医生将占据主导力量，但却需要几十年的时间才能实现这一目标。与此同时，消费者完全有能力引领这一发展大潮，为医疗界的创造性破坏作贡献。这也是消费者的一项重要使命。

---

① 数字原住民，Digital Natives，意为80后甚至再年轻些的这代人，一出生就面临着一个无所不在的网络世界，对于他们而言，网络就是他们的生活，数字化生存是他们从小就开始的生存方式。

第十章　重振生命科学产业

> 商业模式无疑是奏效的。直到2001年，就在人类基因研究取得重大进展的时候，几乎所有人都认为这一趋势将继续下去。但事实上却没有。因此，现在我们需要重振我们的产业。
>
> ——安德鲁·维蒂（Andrew Wittey），葛兰素（Glaxo）CEO

制药业是生命科学产业中规模最大的组成部分，其中包括生物技术、医疗设备和诊断学。如果说哪个产业已经出现危机，那么就是指制药业。制药业肩上扛着“三座大山”——研发成本从1995年的150亿美元飙升到了2010年的850亿美元；每年FDA批准的新型处方药（被称为新分子实体）数量，从1996年的56种下降到了过去几年的20种左右（2010年批准了21种新药）；截至2016年，由于品牌药品转为通用药品而损失收入的“专利悬崖”，将累计达到2670亿美元，仅2011年一年就高达520亿美元。2011年，《纽约时报》一篇关于专利的文章这样总结道：“仅此一年，制药业就将丧失对十几家大型制药企业的控制，其年销售总额接近500亿美元。”正如礼来制药厂（Eli Lilly）CEO李励达（John Lechleiter）近期在《华尔街日报》专栏上写的一样：“事实证明，我们正面临美国生命科学产业的一场创新危机。”塔夫茨大学（Tufts University）药物开发总监认为：“这是恐慌时代，是行业面临的真

正的恐慌时代。”

制药业这个曾经利润丰厚的蓝筹股代表，已经从当年的一鸣惊人变成了如今的萎靡不振。投资在每一种新分子实体中的资金，出现了数量级上的变化：在1995年到2010年这15年间，从行业总体来看，每种新批准的药物，其费用从2.5亿美元增长到了40多亿美元，翻了16倍。缺乏创新的现实，导致了深层次的专利到期问题。最有代表性的一个实例就是辉瑞这家全球最大的制药企业，在立普妥于2011年丧失专有资格之前，公司每年的销售额高达130亿美元。

既然缺乏创新动力，制药业在短期内就选择了收购路线，与航空公司有些相似。辉瑞买下了惠氏公司（Wyeth）、华纳－朗伯特（Warner Lambert）和塞尔（Searle），默克收购了先灵葆雅（Schering-Plough），罗氏（Roche）并购了基因泰克（Genentech）。还有许多公司选择了合并：葛兰素与史克（Smith Kline）、百时美（Bristol Myers）与施贵宝（Squibb）、阿斯特拉（Astra）与捷利康（Zeneca）、赛诺菲（Sanofi）与安内特（Aventis）（安内特之前是由赫斯特［Hoechst］与罗纳普朗克［Rhone Poulenc］合并而成的），还有由汽巴嘉基（Ciba-Geigy）和山度士（Sandoz）合并成立的诺华公司（Novartis）。而且，大型制药企业也收购了一些生产高利润注射性生物药品的大型生物技术公司：竹田（Takeda）以88亿美元的价格买下了千年（Millennium），阿斯特拉－捷利康以156亿美元的价格买下了医学免疫公司（Medimmune），赛诺菲－安内特以201亿美元的价格收购了健赞（Genzyme），罗氏以468亿美元的价格收购了基因泰克。这场“领土争夺战”，从生物制剂的高价销售中早就能有所预见，这些生物制剂一般指单克隆抗体或其他经生物工程改造的蛋白质注射药物，详情见图表10.1和图表10.2。

如果感受到了竞争对手的威胁，这些公司也会收购通用药品制造商：辉瑞买下了君王制药公司（King Pharmaceuticals），诺华公司买下了赫素制药（Hexal）和永世实验室（Eon），日本第一制药（Daiichi）收购了兰伯西（Ranbaxy），赛诺菲收购了巴西迈德立（Medley）和捷克赞提法（Zentiva）。除了实际收购之外，其他一些大型制药企业走上了合资公司的道路，在印度拥有大规模制药实力的葛兰素与雷迪博士（Dr. Reddy）携手，阿斯利康（AstraZeneca）和印度拓仑制药（Torrent）结合。

药品名称	适应症	年度成本（美元）
依那西普（又名恩利，安进和惠氏公司生产）	风湿性关节炎	26247
曲妥珠单抗（又名赫塞汀，基因泰克公司生产）	乳腺癌	37180
Beta-1a 干扰素（又名利比，EMD雷兰诺和辉瑞公司生产）	多发性硬化	39505
阿达木单抗（又名修美乐，雅培公司生产）	风湿性关节炎和克罗恩病	50933
伊马替尼（又名格列卫，诺华公司生产）	白血病和胃肠道间质瘤	56424
重组人红细胞生成素（阿法依伯汀注射液，安进公司生产）	慢性肾脏疾病引起的贫血	84467
伊米苷酶（重组葡糖脑苷脂酶注射液，健赞公司生产）	高雪氏症	200000

图表 10.1 一些常用生物制剂的成本。

产品	销售额（10亿美元）	公司
恩利（伊那西普注射液）	6.58	安进、惠氏、竹田制药
瑞米凯德（英利昔单抗）	5.93	Centocor（强生）、先灵葆雅、三菱田边制药
阿伐斯汀（贝伐单抗）	5.77	基因泰克、罗氏、中外制药
美罗华 / 莫须瘤（利妥昔单抗）	5.65	基因泰克、艾迪克、罗氏
修美乐（阿达木单抗）	5.48	雅培、卫材药业
红细胞生成素 / 普罗克瑞 / 宜保立 / ESPO（阿法依伯汀）	5.03	安进、Ortho、杨森、协和发酵
赫塞汀（曲妥珠单抗）	4.89	基因泰克、中外制药、罗氏
来得时（甘精胰岛素）	4.18	赛诺菲－安内特
聚乙二醇非格司亭	3.35	安进
阿法达贝伯汀	2.65	安进、协和发酵

图表10.2：2009年销量最高的生物制剂。

也许，所有的收购与兼并，在商业意义上都带有创新意味，但即使是这种说法也值得推敲。开发激动人心的新型药物，直面真正的公共健康挑战，这才是创新。

关于交付物（得到FDA批准的独特的新型分子实体）的创新疲软，大型制药企业最常用的解释，就是管理流程的门槛太高。生命科学产业的命运，无可避免地与FDA和欧洲药监局（European Medicines Agency, EMA）相连，这是不争的事实。满足监管方的要求，对药物进行大规模随机试验，并获得临床“硬”指标——也就是在确保安全的条件下，能够阻止死亡或心脏病的发生，这样的做法是非常昂贵的。就算整个行业朝向数字化未来发展，极为

严格的监管挑战也会始终伴随。

将新药推向市场屡屡失败的第二个原因，在于很难找到真正起效的治疗手段。马尔科姆·格拉德威尔在《纽约客》上发表了一篇很有意思的小故事，讲的是一家小型生物技术公司在抗癌药物开发过程中遭遇的失败。故事中反映了制药企业难以开发出抗癌药物的原因。一位生物技术科学家对格拉德威尔说，“药物开发依然十分艰难，十分昂贵，因为人体就是一部黑匣子。我们完全是在盲目尝试。没错，我们是需要精密的科学指导。但一旦将药物注入人体，就只能回家默默祈祷。”这种观点得到了罗氏CEO施万（Severin Schwan）的响应。他认为，在所有疾病之中，有一半是无法治疗的，针对另一半疾病的药物，仅有一半的机会会起效，还常常伴有严重的副作用。他说道：“想象一辆汽车，仅有一半的时间能启动，刹车还总是失灵。”

近年来，制药行业的消极情绪，在上市药物出现严重副作用的丑闻和某些药物太过激进的虚假营销中越来越严重。也许，改变整个行业声誉的最著名的案例，应该算是万络了。这款药品及其事件，让我对生命科学产业的下滑趋势有了清晰的体会。身为一名医生兼研究人员，我从1985年以来，就一直与许多大型制药企业和医疗设备公司有来往，对生命科学行业内部人员的道德行为非常熟悉。我在很长一段时间内领导了许多关键的心脏病临床实验，也有幸与这一领域的几家最大的公司展开了合作，其中包括辉瑞、礼来、默克、百时美施贵宝、基因泰克、罗氏、史克、阿斯利康、诺华、美敦力、赛诺菲－安内特、强生、先灵葆雅等。事实上，在与万络制造商默克公司合作的过程中，我领导了一次大型实验。实验针对5000名心脏病患者，测试一种名叫替罗非班（Aggrastat）的药物（实验结果随后发表于2001年的《新英格兰医学杂志》）。正是此时，我和同事发现了万络提交给FDA的一些令人忧虑的数据，但还不至于严重到敲响警钟的地步。

2001年，我们发表了第一篇关于万络和西乐葆可能引起突发心脏病的论文。西乐葆是同一品类中的另一种药物，也属于炎症的环氧合酶－2抑制剂。文章发表当天，《华尔街日报》上一篇关于这个话题的文章引述了我说过的这样一句话：“我们正面临重大的公共健康问题。”但这一警告直到3年之后才真正发挥作用。2004年9月30日，默克突然停止了万络的销售，原因就在于该药物引发心脏病和中风的风险。截至此时，已有2000多万人使用过万络这种药物，前一年的销售额高达25亿美元。这是截至目前，历史上规模最大的一起药物下架事件。

万络下架的当天，我看了一段关于默克CEO雷蒙德·吉尔马丁（Raymond Gilmartin）的视频。视频中，他宣称，默克一直按正确的方法做事，这是头一次看到万络引发心脏病的证据。默克还在主要报纸推出了整页的广告，称公司“始终如一，严格遵循科学调查、透明和正直诚实的原则”，“迅速公开了万络的临床数据”。我针对相关数据进行了3年多的跟踪，因此知道实情并未被道出，于是便提笔写了一篇专栏文章，发到了《纽约时报》。我将这篇文章命名为《万络的挫败》（*Vioxx Vanquished*），并做出了这样的总结：“我们最常见的两种致命性疾病，不应由一种药物引发。”文章立刻被《纽约时报》采纳了，但编辑告诉我，会另起标题。2004年10月2日周六的清晨，我在家门口捡起报童送来的报纸，发现文章的新题目是《有幸摆脱劣质药品》（*Good Riddance to a Bad Drug*）。文章的发表，本应让此事到此为止，没想到这个故事有着自己的命运。

我站出来指出了默克公司和FDA于1999年将万络推向市场这种行为是对公众健康关注的缺乏。后来，在专栏文章刊登后不久，我又接受了《新英格兰医学杂志》的邀请，撰写一篇评论。几天之后，这篇文章出现在了网上。随后几周之内，《60分钟》的主持人艾德·布拉德利对我进行了采访。我得

知，他本人就因服用万络而患过中风，这一信息从未公开过（只在公开采访之前对我一人讲过）。随着时间的流逝，默克内部电子邮件也暴露了许多证据，比如1997年艾丽斯·雷辛（Alice Reicin）医生在邮件中这样写道："增加心血管疾病的可能性，令人十分担忧。"这充分说明，默克公司在几年前就已经了解到万络会导致血凝块增加的事实。马克·拉尼尔（Mark Lanier）是一群原告的代理律师，负责状告默克公司。他一针见血地指出了默克掩盖事实真相的原因。在新泽西州亚特兰大城的法庭上，他称默克公司的高层为"绝望的高管"，这个说法引用了电视剧《绝望的主妇》（*Desperate Housewives*）的标题。他描述了默克管理层就万络问题是怎样走上绝路的。事实上，我认为，的确是因为绝望，才导致管理层做出了这样的事，而这种做法与默克公司之前一贯的行为方式完全不符。我认识默克公司的前任CEO罗伊·瓦格罗斯（Roy Vagelos），他也是一名医生和科学家。直到今天，我依然对他崇敬有加。后来，他曾这样说过："公司的境况大幅下降，从局外人的角度看，实在令人伤感。真不知道这些公司在毫无头绪的情况下是如何生存下来的……如果我还在公司，绝不会发生这样的事。"

随后的一个月，2004年11月，FDA的大卫·格莱姆（David Graham）医生在国会听证会上说道："我们面临的，可能是美国历史上，甚至是世界历史上最大的一起药物安全事件。"这一声明传遍了全世界，而且说出这句话的FDA官员，正是大胆说出事实真相，并受到参议院委员会保护的人。这次听证会引发了随后的一系列事件：美国国家卫生研究院取消了所有环氧合酶-2抑制剂的临床实验，FDA还在所有非类固醇抗炎常用药上标注了"黑匣子"警告，这些药物包括艾德维尔、布洛芬和萘普生。

这是一个带有卡夫卡色彩的阶段，各大媒体争相对此事件进行报导，从《财富》杂志封面文章《默克价值270亿美元的心脏病》（*Merck's $27 Billion*

Heart Attack），到《华尔街日报》一篇题为《止痛药大恐慌》（*The Painkiller Panic*）的社论。这篇社论认为，对此事件的反应有些过激："玛西亚·安吉尔（Marcia Angell）医生、埃里克·托普医生以及大卫·格莱姆医生等人愿意站出来为公共健康问题发出声明，而支持他们的，无非就是反工业的习惯思维。"《柳叶刀》封面文章中，编辑理查德·霍顿写道："万络事件中，默克公司和FDA表现出了无情、短视、不负责任的自私自利。"后来，FDA承认缺乏充分的监管，高级总监詹妮特·伍德科克（Janet Woodcock）医生称："很明显，就获得全面信息的提供商和获得全面信息的患者来说，这一体制已经在某种程度上出现瓦解倾向。"

我个人从这起事件中学到了很多经验教训。从始至终，我都受到多方面的错误攻击和指责，说我从万络下架事件中获得了金钱利益。我的家人和我本人都在家中接到过死亡威胁电话，勒令我停止对万络和默克的公开谴责。虽然我拒绝在随后的诉讼中作证，但默克公司的律师还是频频将传票钉在我家大门上。最终，虽然我极力反对，但还是被迫在第一次针对万络的联邦集体诉讼中给出了一整天的视频证词。2005年12月初，就在证词公开后的几天，我工作了14年的机构，取消了我在一手创立的医学院的教务长头衔，也夺去了我在该机构担任了5年之久的首席学术官一职。

我在这里道出万络的故事，不是为了提醒那些在不知情的情况下遭受心脏病打击的数以千万计的人们，也不是为了感叹自己所经受的情感折磨。就算在万络下架的7年之后，这起事件依然具有象征意义，代表着药物开发流程中的种种错误手段——向公众隐瞒数据，在关键临床实验中进行数据操纵，利用代笔作家在顶级医学报刊上发表有利于该药品的文章，对调查员和意见领袖施加巨大压力，自始至终采用过度激进的销售和营销战术。这些行为充斥着万络事件，而由此引发的结果，就是公众丧失了对生命科学产业的信任，

FDA监管部门极为不愿承担风险，对药物的完全安全性更加关注（这是不可能实现的），而非药物的疗效。同时，在FDA、学术界和整个产业中，都兴起了一种告密文化。

未来的药物开发模范项目，能从万络事件中学到许多经验教训。事件发生的时间，恰好是这家大型制药企业丧失竞争优势之时（辉瑞在默克的万络上市之前几个月，就推出了西乐葆），许多畅销药品失去了专利保护（如辛乏他丁），创新渠道中又没有什么值得一提的产品。具有讽刺性的是，万络具有强劲的抗炎功效，疗效很好。如果药物基因组学研究能搞清楚哪些患者更倾向于出现血液凝块，或者公司主动给出心血管风险的警示，这款药品都可能被保留和沿用下来。但是，由于创新动力的极度缺乏，不得不为此付出沉重的代价。

新工具驱动新模型

十年之后，新型药物开发的科学技术更为精湛，尤其是针对某一特定分子的单克隆抗体。赫塞汀（Herceptin）这种药物（详见图表10.1）是其中的代表，这种药物专用于因产出过多HER2蛋白而罹患乳腺癌的女性。将目标直指HER2蛋白，就能提高患者的生存率。第二种值得一提的针对癌症的靶向生物制剂是格列卫，这种药物不是抗体，也不是注射型制剂。格列卫由俄勒冈卫生科技大学（Oregon Health and Science University）和诺华公司共同开发，是针对慢性骨髓性白血病患者体内融合基因产物的一种分子药片。除此之外，还包括依那西普、英夫利昔、阿达木单抗等抗体药物，这些药物针对肿瘤坏死因子，这一因子是在诸如风湿性关节炎、银屑病关节炎和克罗恩病等自身

免疫性疾病患者体内发现的一种大量存在的分子。

我们在第六章中讨论过治疗恶性黑色素瘤的BRAF定向药物。这种药物针对癌症中常见的突变，对肿瘤中带有这种突变的患者，有效率达80%。2010年和2011年的美国临床肿瘤学会（ASCO）会议，介绍了许多类似的成功药物，并将这些药物的介绍发表在《新英格兰医学杂志》上。其中之一，是辉瑞推出的克里唑蒂尼（Crizotinib）。这种药物针对非小细胞肺癌患者和渐变性大细胞淋巴瘤患者的ALK基因。另一种药物是由百时美施贵宝开发的易普利姆玛（Ipilimumab），针对一种特定免疫系统白细胞的蛋白质——细胞毒性T淋巴细胞抗原（CTLA－4）。实践证明，易普利姆玛能够延长恶性黑色素瘤患者的寿命。《纽约时报》引述了一位应用克里唑蒂尼治疗肺癌的患者的话："对于经历过化疗的人来说，这就是一款神药。我又找回了往日的感觉和状态。"

致力于寻找正确定向的药物，显示出改变癌症患者和自身免疫性疾病患者命运的实力，取得了巨大的成功。多年来这类药物只有赫塞汀和格列卫，而现在却越来越多，人们也乐观地期待着更多新药的开发。药物的定向与发现，能通过两种方法实现。

一种方法，是找到某种特定疾病的根源，或与之相关的关键畸变蛋白质，之后利用这一模板来设计阻止疾病发展的抗体或小分子。这种方法即所谓的合理设计模式，由该疾病患者的经验所驱动，在能得到目标的3D晶状结构时，可以从容地进行基于结构的药物开发。

另一种方法，是分子文库筛选法。大多数大型制药企业和几家学术中心都拥有这样的设施。这种自动化的超高通量筛选（HTS）系统，10小时内可以筛选超过一亿个反应（比如分子如何与蛋白质捆绑），而成本只是筛选药物化合物传统方法的百万分之一。从某种意义上讲，这种批量筛选的方法，是

药物设计的“反向”模式。“正向”药物设计过程中，通常会选择一种分子，然后再去寻找这种分子可以治愈的疾病。

除了合理药物设计与分子文库筛选之外，通过对基因的瞥视还获得了数百种新基因。第五章中讲到过，基因窥视是横贯100多种复杂多基因疾病的全基因组关联研究。所有这些工作，涉及全世界数以十万计的患者，在进行过程中不存在任何偏见或假设。因此，新发现的与疾病有关的基因和途径，绝大部分都是之前不为人所知或让人没有想到的。一些科学家和记者，对大批基本基因变种的发现表示出不屑和诋毁情绪，因为有些效果平平，有些仅找到了统计数字，临床意义并不是很大。无可否认，对基因的瞥视只不过是第一步：只要完成对这些基因组区域编码的全排序，全方位调查就能获得许多强有力的信号，为新型药物品种的开发打好基础。比如，可以找到携带高比率自身免疫性疾病风险、糖尿病或心脏病的基因变体。另外，癌症排序的大量工作，正致力于寻找定向药物的关键突变，符合最近这类药物开发过程中表现出来的越来越频繁的成功。如此看来，药物发现的方方面面，都带有创新的意味，对患有某种疾病的患者进行DNA、蛋白质和代谢产物的系统性分析，能够加快合理药物开发的步伐。

但是，一个主要的问题，是药物发现和药物开发两者之间的区别。药物开发是指，证明表现出一些效果的药物能够切实帮助患者。这就需要一种利用上数字化医学所有资源的新方法。在我看来，主要包括3个方面：第一、维基医学，启动一个协作式智囊团网络；第二、临床开发的担保成功模式；第三、新产品的创新型数字营销与跟踪。

维基医学

维基医学不仅仅是一个任何人都能在上面做出贡献的网站。维基科学，意味着将之前不平凡的行为——在生命科学产业、学术界、政府管控机构和公众之间形成协作、互动和联网，变成一件平凡普通的事。在这一过程中，一项能起到帮助作用的因素，就是利用互联网来支持“透明”和“诚实”两大基本目标。过去，临床实验中的负面数据会遭到隐瞒和压制，许多实验数据在得到FDA批准5年之后，依然没有公之于众（譬如万络一案）。公开的实验数据，常常与提交FDA审核的数据之间存在差异。2008年，加州大学旧金山分校（University of California, San Francisco）的一群研究人员，在系统性审阅了相关研究之后，得出了这样的结论：医疗专业人士所能得到的科技文献信息，是不充分的，存在潜在偏见。

1997年，在《FDA现代化法》（*FDA Modernization Act*）的规定下，Clinicaltrials.gov这个网站办了起来，但直到2005年，大部分临床实验才正式在网站上登记。登记实验的数量，从2004年的2000个，一跃增长到2005年的13000个，因为顶级生物医学研究期刊提出了临床实验在网站登记的要求，如果没有登记，则不予发表论文。在此之前，整个行业都不愿对临床实验做登记，认为这些实验及其数据属于“商业秘密”。尽管如此，到了2008年，还是有60000多项实验进行了登记。不仅是全球生命科学产业需要对数据进行登记，而且所有的学术中心，都必须对他们发起的临床实验数据进行登记。虽然操作起来有些麻烦，但这些信息是对所有人开放的，患者及家属可以轻松地搜索目标疾病，查看是否有正在进行的临床实验，哪些实验已经完成，实验的最终结果，以及对此次实验负责的人和机构。这是一种进步，清楚地表明，维基医学的思想行得通。

另一个利用互联网支持信息透明度的行动，与阳光法案有关。阳光法案，即2007年开始实行的《医生薪酬阳光法案》(*Physician Payment Sunshine Act*)。法案规定，生命科学产业的公司要对向医生或学术医学中心支付的款项进行公开。虽然这一法案得到了一些公司和州的自觉采纳，但尚未在国际生命科学产业中得到强制执行，甚至美国本土也未能贯彻。作为美国医疗改革立法的一部分，也是为了回应美国医学研究所的建议，从2013年9月开始，制药公司或医疗设备制造商向医生提供的任何礼品、餐点或经济报酬，都要进行报告。这一信息对公众在线开放，可以用来评估某位医生的意见或建议是否受到关系的影响。

在建立开放式协作网络的过程中，也取得了许多其他成绩。过去，几乎不可能让两家生命科学公司在一个项目上达成合作关系。知识产权、竞争、商业秘密，以及这个行业本身自我封闭的特性，使得公司间的合作成为人人避谈的禁忌。但如今，情况已经发生了很大的变化。制药企业正在和学术界以及小型创业公司联手。2011年，加州大学旧金山分校与辉瑞宣布达成一项价值8500万美元，为时5年的战略联盟项目，共同开发新型药物，该校还与赛诺菲达成了另一项合作。吉利德科技公司(Gilead Sciences)与耶鲁大学携手，展开了价值4000万美元，为时4年的分子基础癌症研究项目。在斯克里普斯研究所，我们于2010年开展了与赛诺菲安万特的合作项目，这样的合作在之前是无法想象的。在诸如糖尿病的药物基因组学等特定联合项目上，我们共享知识产权，从任何一个角度看，都带有理想化协作的特征——互补的专业能力，双向的信息分享，之前双方无法获取的技术和资源现在唾手可得，而且还以提高患者治疗水平为目标，以科学发现为任务，充满着智慧和灵感并存的交流。赛诺菲除了与斯克里普斯建立了合作关系之外，还与索尔克研究所、加州理工学院(Caltech)、麻省理工学院(MIT)等机构达成了合作协

议。对于任何一家大型制药企业来说，而且是一家总部位于法国，在美国运营的大型企业，这一发展反映出了一种真实的改变。我们可以将这种改变理解为制药企业走投无路，只能另寻他法的标志，也可以将其视为一种进步的标志。我认为是后者。而且，还有许多类似的企业在做着类似的事情，有些项目的覆盖面非常广泛。

2011年，加州大学旧金山分校的领导在《自然》杂志发表了一篇文章，呼吁在学术界和产业界之间形成更为紧密的关系，并指出，“学术界的发现，只有通过产业界转化为实际应用，才能让公众受益，这几乎毫无例外”。2011年，面对大型制药企业与学术界越来越紧密的联系，《自然》杂志评论称，这是“将药物发现过程的最早期阶段进行外包”，并引用了一位研究人员的看法:“所有的制药公司都在寻找新模式。”

公司间的合作关系以及合资公司，也是新生事物。辉瑞和葛兰素史克这两家最大的制药公司，宣布合作开展ViiV保健项目，该项目旨在将两家公司的艾滋病产品输入一家专门化公司，以治疗并预防艾滋病。2007年，诺华公司在投入了数百万美元，历时3年进行2型糖尿病基因组学研究后，将所有原始数据放在了互联网上，供整个生命科学产业和学术中心使用。这样的做法令生物医学研究界倍感震惊。诺华公司研究项目领导人马克·费什曼（Mark Fishman）医生这样说道:“将这项研究所发现的与糖尿病相关的基因信息，转化为新型药物的问世，需要全球性协作才能实现。”

在阿尔茨海默病领域，几家制药公司同意将11次失败的临床实验数据分享出来。2010年，强生、葛兰素史克、雅培实验室和赛诺菲将4000名患者参与的临床实验数据放在了互联网上。随着越来越多的数据共享，学术研究人员和整个生命科学产业都能从中获益。就像第六章讨论过的一样，针对阿尔茨海默病，人们已经进行了太多次的药物实验，但至今依然没有收到满

意的结果。如今，整个行业正在开发中的新药有一百多种，各家公司携起手来，将失败临床实验的尸检数据与心得汇集在一起，这样的做法令人倍感振奋。百时美施贵宝利用协作的方式，与加州大学伯克利分校和一家名叫迈达莱克斯（Medarex）的生物技术公司合作，共同开发治疗黑色素瘤的新型药物易普利姆玛（Yervoy）。现在，公司走上了“更大规模创新空间”的道路。最近。像辉瑞这样的大型制药公司将众多未通过临床实验或未完成开发的药物，提供给学术界，以便进行“再利用”。上述这些协作关系，不过是几个简单的例子，表现出生物医药研究界首次开始分享、授权并开启大规模协作的新型模式。

虽然看到了一些进步的曙光，但还是有许多需要克服的艰难障碍。在“大科学”的带动下，学术中心之间的协作空间得到了极大的提升，将各学科的专业能力汇集在一起，以取得大型项目的成功。这样的例子包括人类基因组工程、国际人类基因组单体型图计划、ENCODE，以及第五章中提到过的所有国际基因组、蛋白质组、代谢组和微生物组研究项目。2011年《华尔街日报》一篇题为《单干型科学家的夕阳时代》（*Sunset of the Solo Scientist*）的文章中讲到，学术研究人员之间的大规模协作前景，以ResearchGATE这样容纳了70万名科学家的平台，以及促进数据分享和众包的自然创新展示馆（Nature Innovation Pavilion）为代表。团队科学上升到了一个新层次，而支持团队科学发展的数据规模也非常庞大。如今，最常被引用的1000多部学术著作，被人们称为“全垒论文”，更多的出自团队之手，而非个人。在近2000万同行评议的文献中，以及200多万份专利中，都有着更多的团队协作成果。

虽然说个体结合之后的力量远远大于简单的加总，但关键还是在个体上。许多年轻的研究人员工作非常努力，但却得不到应有的认同。他们学术事业的发展，取决于他们作为主要作者的论文发表情况，以及在同行评议的研究

基金竞争中获得的优势。而团队科学方法，极大地减少了这些个人获得成功的机会。学术机构就重要发现得到认可的竞争也非常激烈，由此常常会降低建立重要合作关系的可能性。为了促进“大科学”协作的重振，学术界就要给予参与其中的个人以充分的认可，鼓励研究的共享和公开，以增加协作式发现的机遇。

另一项重大挑战，与“学术–产业复合体”有关。这个说法，表达了对学术研究人员和生命科学产业之间工作关系紧密度的担忧。就这一问题的理解，出现了两极分化的情况。有人认为，这样的复合体系统存在腐败风险，应该对学术和产业之间的联合进行严格的限制。另一些人则认为，若想在医学领域取得实质性进展，就要进行广泛而紧密的协作。两种意见之间的长期争执非常激烈，但近些年来，还是表现出向前者靠拢的态势。

这个话题让我想起了1987年的一件事。那时，我还是密歇根大学的一名初级教员。我接受了哈佛大学医学院布里翰妇女医院（Brigham and Women’s Hospital）的演讲邀请，对于当时刚刚开始职业生涯的我来说，这算是一项殊荣。访问期间，我有幸拜访了医学院主席尤金·布朗沃尔德（Eugene Braunwald）医生，在他那木质感极强的宽敞办公室中见了面。布朗沃尔德是现代心脏病学之父，也是全世界最受崇敬的医生兼研究者。在心脏病学界，与布朗沃尔德会面，就如同见到教皇一样。我们正谈到一半时，一位哈佛大学的资深教员敲门进来道别。此人正是亚瑟·笹原（Arthur Sasahara），他当时正准备离开哈佛，去领导位于芝加哥的雅培实验室的研究工作。布朗沃尔德站起身来，与他握手，并再三强调，非常期待建立起协作机制。之后他开玩笑说：“请记住，亚瑟，我们不能被收购，但可以被租赁。”我们全都笑了起来。

几十年后，这样的顾虑依然没有得到消除。“阳光”法案无疑会阻碍医生

和生命科学产业之间的财务联系，因为相关财务数据要在互联网上公开，随时供媒体采用。事实上，这类信息已经被用来诋毁了数位医生兼研究者的名誉。但尽管如此，还是很难在任何领域找到一位与生命科学产业毫无瓜葛的专家级医生兼研究者。当然，这种联系也许各不相同，在有些情况下，可能是通过研究或教育拨款的形式建立起来的；其他情况下，医生本人可能担任顾问一职，接受专利税，在某公司董事会或科学顾问委员会就职；或者到公司进行演讲，成为制药企业专家演讲团的一员。其中最后一类也是问题最多的，因为多年以来，企业会利用医生作为渠道或工具，用公司的演示资料将药物或医疗设备信息推广出去。这样的行为应该得到制止。相比之下，研究和教育拨款，对于医学学术中心执行与任何公司产品无关的研究项目和教育项目来说，是非常重要的。最近一项针对50家拥有医学院的大学中3000多名生命科学教职员工进行的调查显示，平均每位教员每年能收到33417美元的产业资金，这一数字反映了生命科学产业为研究工作提供的大力支持。但尽管如此，公司和医生个人将财务数据进行公开，只要不抑制富有意义的协作关系的达成，应该能发挥一定的积极作用。医学界许多伟大的发现，都是学术界和生命医学产业之间紧密协作的成果。

政府管控本身也是一个重要话题。FDA严重依赖于生命科学产业提供的资金，这些资金来源于生物制药和医疗设备公司审核申请的“使用费”。制药企业提交临床实验数据，进行新型药品的申请，所涉及的使用费已从1993年的10万美元增长到了2010年的1542000美元。2010年，使用费的总额已达12.5亿美元，占整个FDA药品项目预算的46%，而在21世纪初，这笔资金仅占预算的30%。虽然费用呈现出快速增长的趋势，但FDA审核药品所需要的时间也在不断延长，很自然，这也令行业内部感到非常懊恼，因为由此会导致新产品失去商业化的宝贵先机。2011年《华尔街日报》一篇专栏文章《美

国的创新部门：FDA》(*America's Innovation Agency: The FDA*)中讲到，FDA官员称，今年已经批准了21种新药，FDA批准流程耗费的时间比欧洲药监局要短。然而，谈到FDA，生命科学产业、制药领域，甚至公众，都没有感受到其效率和“创新部门”的特性。作为维基医学不可分割的一部分，FDA需要加大工作力度，支持创新，提高审批速度，促进与行业之间更为密切的交流和真正的协作，改变之前因万络事件而引发的被国会成员和媒体所批评的与各大公司“太过亲密”的形象。如果能按照人们的理想发展下去，FDA将会在数字化医学时代，对起到决定性作用的临床研究新方法给予支持。

担保成功的模式

目前，美国处方药每年的收入超过了3000亿美元，并继续呈现出上升态势。在美国全体人口中，48%的人每天至少服用一种药物，31%的人每天至少服用两种药物。年龄在60岁以上的人群，每天至少服用两种药物的人的比例上升到了76%；有超过37%的人，每天至少服用5种不同药物。虽然许多处方药的确能缓解患者的病情，但大多数药物都没什么实质性效果。我们对每种药物的反应，至少部分受控于我们的基因，这就解释了为什么同一种药物会在不同人身上产生截然不同的疗效和副作用。在第二章讨论群体医学时，我们讲到，实现商业化的大多数药物，其开发过程都沿用了轰动模式，也就是说，药物的开发初衷，就是为了治疗尽可能多的人，即使药物的有益疗效并不十分明显。大规模的随机性临床实验，一般会有超过10000人参加，也仅需表现出微弱的有益疗效即可。目前，就药物在某些患者身上表现出特别强烈疗效的原因和情形，以及在某些患者身上表现出严重副作用的原因和情

形，都没有开展进一步的研究工作。

在万络的例子中，每200人就有1人（0.5%）存在患心脏病或中风的风险。而全基因组扫描和测序，就很有可能找出导致这一风险的特定基因变体，可以用来让那些高风险人群远离这种药物。虽然这样做不见得能完全消除患心脏病或中风的风险，但患者依然需要了解服用这种药物的利弊，并做出权衡，但基因筛查工作还是能够大幅减少意外事件的发生概率。

另一个关于在避免副作用的同时取得理想疗效的例子，是用来治疗丙型肝炎的生物药物聚乙二醇化干扰素（PEG-interferon）。这一药物以50万美元的成本进行了为期48周的监控。所有收到药物的患者，都感觉好像得了一场严重的流感。但药物却只在一半人身上起效，只要在患者身上查找到IL28B这种基因变体，便能很快确定药物是否会起效。同样，可能接受爱必妥（Erbitux）或帕尼单抗（Vectibix）治疗的癌症患者，需要对肿瘤进行扫描，看是否存在Kras基因突变。使用该种药物的治疗成本，每个月约一万美元，整个疗程将近八万美元。

相比之下，用于心脏病治疗的组织型纤溶酶原激活剂（t-PA），在1987年时成本为2200美元（请见第二章），到了2011年依然是2200美元。这种药能切实挽救患者生命：平均来看，突发心脏病后幸存的患者，还有11年的生存寿命。t-PA刚刚进入市场时，2200美元一剂的价格令该药物登上了所有主流报刊的头版，激起了全国范围的大讨论，但与如今治疗癌症的生物制剂成本相比，2200美元的价格就不值一提了。正如一位《纽约时报》记者在关于癌症药物高额成本的深度报导文章中讲到的一样："癌症是一种非常令人恐惧的疾病，人们为了治疗癌症，不惜付出任何代价。"

生物制剂，享受比传统药物更长的专利保护时间，比如1998年上市的赫塞汀，专利保护一直到2019年，还有阿瓦斯丁（Avastin），有着15年的专利

保护，直到2019年；这些价格昂贵的药物，专利保护时间很长，每种药物的年销售额都达到数十亿美元，而且普通的“生物相似药”很难与之竞争所有这些因素，都使得生物制剂成为生物制药公司争相追逐的高利润领域。

这就引发了人们对生物制剂成本的疑问。在每年3000亿美元的处方药市场中，生物制剂所占的比重越来越大。2008年，生物制剂取得了460亿美元的销售额。2012年，又上升到了750亿美元。许多生物制剂都用来治疗各类癌症，从关键的临床实验数据中得知，使用这类药物，一般仅能延长患者几个月甚至几周的寿命（通常是1~5个月），除了极为罕见的个例之外，几乎没有治愈的可能性。销量最高的两种生物制剂，是用来治疗风湿性关节炎的恩利（Enbrel）和瑞米凯德（Remicade）（详见图表10.2），但这两种药物仅在一半的患者身上起效。

随着生物制剂的成本问题越来越受到人们的关注，发生了一件十分有代表意义的事件，但却没有得到足够的重视。万珂（Velcade）这种用于多发性骨髓瘤的药物，年治疗成本为35000美元。这种药物一开始因为高成本和相对边缘性的利益，遭到英国国家健康与临床优化研究所（National Institute for Health and Clinical excellence，NICE）的否定。万珂的制造商强生公司，同意不收取无效患者的药费。在这样的承诺下，万珂得到了英国的批准，成就了史上第一例生物制剂担保项目。设想一下，假如你为了治疗某种疾病而支付了35000美元到10万美元的高额费用，难道你不希望得到药物疗效的担保吗？

药物和医疗设备的未来，取决于数字化人体的能力，以及对担保成功模式的采纳。我们可以将重点从大批患者身上的微弱疗效，转移到某些具有特殊特点的特定个体身上的显著疗效。这种方法已经在诸如肿瘤学等医学专科领域得到了充分验证，例如应用BRAF突变定向药物治疗携带特定V600E突变的恶性黑色素瘤患者，以及针对罕见“孤儿”疾病的治疗，如利用重组葡

糖脑苷脂酶注射剂（Cerezyme）治疗高雪氏症（见图表10.1）。而现在，这种方法可以越来越多地应用在常见疾病上。

这种方法，与目前的药物开发模式完全不同，不仅在获取决定性证据的时间上有所不同，而且在成本上也有所不同。以群体为目标的药物所进行的大规模临床实验，对药物的价格存在直接影响。一般来说，开发一种药物的成本至少需要12亿美元。总体来看，关键的所谓第三阶段临床实验，平均需要5000多名患者参与，而在心脏病相关药物中，实验规模更是成倍增长。这些决定性临床实验在FDA的登记成本是3亿到6亿美元，平均4亿美元，也就是说，每位临床实验患者的成本在数万美元。正如一位名叫巴特·丹尼斯（Bart Denys）的研究人员所言："我们在那些规划混乱、难以执行的临床实验中浪费了太多的时间和金钱。这些实验耗费了太多的宝贵时间，只得到了极为有限的信息，而很少会从中获知重要的治疗方案。临床实验不会提及相关的科学问题，是不可靠的。"进行这些实验所要耗费的巨额成本，迫使生命科学产业将临床开发项目迁至中国、印度和东欧等地。有一些增加药物开发成本的实验，本身与药物审批无关，而是为了在药物上市之后，为营销工作奠定更好的基础。有600多名医生对5500多名关节炎患者进行了万络的"播种"实验，这一实验"旨在万络获得FDA批准的一个月前，引诱医生养成为患者开万络的习惯，而这一实验目的没有透露给患者或医生"。这类播种实验也是不道德的，因为参与实验的患者会认为，实验结果可以为其他患者提供帮助。生物伦理学家卡尔·艾略特（Carl Elliott）对这种行为的最终后果做出了这样的评价："当公司欺骗患者，主动参与一个无用的研究时，就是在无情地利用患者的好心肠，令所有合法的研究工作都因此蒙羞。"

恢复临床实验生机与活力的主要方法，就是利用"个人界定"这种之前无法做到的事情。我们先从最为常见的疾病——高血压讲起。在美国，有

7000多万人患有高血压。目前，至少有6种不同的药物类别，超过一百种不同的药物用来治疗血压问题，其中包括各种复方制剂。我们知道，在接受治疗的高血压患者中，只有一半人能得到精心管理的护理服务。部分原因在于，每个人患高血压，都有着不同的根源问题。现在，我们已经了解了与高血压有关的常见基因变体，其中之一与adducin基因有关，这种基因变体存在于大约20%的高血压患者体内。最近一项关于携带adducin基因变体患者具体疗法的研究，显示出非常明显的疗效，患者的血压平均下降了14毫米汞柱。而像利尿剂这样的传统药物，或氯沙坦（losartan）等常用血管紧张素受体拮抗剂，却在这类患者身上毫无效果。药物对携带该基因患者的效用，可以通过患者在一段时间内（一周或一个月）随身佩戴无线传感器来进行监控。这样，就能确定药物是否具有真正的疗效，同时还能对药效进行非常精确的量化。

对2型糖尿病的治疗，以及对患有该疾病的3亿多名患者的护理工作，都可以借鉴这样的模式。在大量基因组研究的基础上，我们知道，2型糖尿病患者可以被分为两大类：一类患者在制造或分泌胰岛素时遇到问题；另一类患者是体内组织对胰岛素的反应出现问题，也就是所谓的胰岛素耐受性出了问题。有些患者两方面都有问题。但在治疗糖尿病的领域，目前存在11类不同的药物类别，每种药物类别中也有许多药品，令人无从下手。11类不同的药物类别，是针对某一具体疾病而存在的最大的选择范围，大多数糖尿病患者都要服用2~3种药物，而各种药物排列组合的搭配情形，就有近400万种。仅在美国，治疗糖尿病的药物，就构成了一个290亿美元的庞大市场。我们知道，最常用的药物二甲双胍（metformin）在约25%的患者身上没有效果。而得知个体患者常见基因风险变体的具体情况，就可以更加准确地指导选择正确的药物，例如针对带有TCF7L2常见基因变体的患者，可以使用磺酰脲

（sulfonylurea）。

对糖尿病患者进行基因组和分子生物学分析，可以找到患者体内葡萄糖异常的具体原因。这样做，不仅可以选择更为理想的治疗方案（譬如为体内无法自行制造胰岛素的患者提供胰岛素，而不为体内抵抗胰岛素的患者提供胰岛素），而且可以持续监测血压变化等药物疗效。举例来说，利用无线传感器，能够更好地界定只在夜间发病的糖尿病类型，可以将这一特性作为输入指标的一部分，而不是单纯利用传感器进行监控应用。

第二章中曾讲到，葡萄糖水平或血压被视为替代终点，因为重要的结果是像心脏病和中风等临床事件。近些年来，FDA不再接受替代终点数据，因为许多案例证实，这些数据与临床“硬”指标不符。但是，复杂的实时持续度量替代终点，还是有重新回归的空间的，不应完全忽略替代终点的作用。就葡萄糖来说，目前最受重视的实验室终点，是糖化血红蛋白（HbA1C）。但是，这一指标仅反应在几周或几个月期间的血糖总体情况或完形，对低血糖或日常的血糖异常规律并不敏感。利用无线传感器进行持续跟踪，就会得到更加精确的替代终点，而这个数据也能与主要的临床实验指标相关联。而且，就像治疗高血压或糖尿病的原理一样，每位个体都拥有更多亟待获取的数据，利用这些数据，能指导我们制定出更加明智的治疗方案。

第三个例子是癌症。无疑，癌症将在未来成为重要的试点。除了利用检查BRAF V600E驱动突变的方式，以确定在恶性黑色素瘤（以及其他存在该突变的癌症）的治疗中使用BRAF定向药物之外，医疗人员还通过扫描一类肺癌患者体内的间变性淋巴瘤激酶基因（ALK-gene）突变，以确定是否利用克里唑蒂尼（Crizotinib）来指向这种驱动突变。值得关注的是，克里唑蒂尼是辉瑞公司开发的，但ALK基因的扫描技术是雅培实验室开发的。现在，两家公司正在就这一项目进行协作，成为了维基医学的优秀案例。

另一个优秀案例，是竹田与增芳德制药（Zinfandel）之间达成的协作关系。两家公司将后者的TOMM40基因测试技术，用在前者的阿尔茨海默病药物开发过程中。事实上，阿尔茨海默病截至目前都没有根本的治疗方案，如果能找到应对措施，将会成为数字化医学的代表性成功案例。我们在讨论大脑成像时曾讲过，可以在微弱的认知障碍，也就是老年痴呆症最早期症状出现前10到20年，就检验出淀粉样沉着物。大脑成像或其他生物标记，可以作为选择服用新型药物的基础。可以选择带有一两条apoe 4等位基因拷贝的患者，利用B型匹兹堡复合物进行PET扫描，在大脑特性部位寻找β-淀粉样蛋白斑块，并进行认知能力测试，以探查最早期的记忆力丧失。将基因组学与数字化成像技术结合起来，再加上能够频繁或持续探查认知能力的传感器（能设计为在智能手机上运转的程序），可以共同用来确认药物的疗效，并准确地预防或延迟阿尔茨海默病的发作。

所有上述案例，都属于“治疗诊断学”的范畴，也就是诊断结论与治疗方案的结合。高血压和糖尿病的基因变体，以及癌症中的驱动基因突变，都是诊断生物标记的表现形式，将这些表现形式与治疗方案相结合，就能为正确的患者找到正确的疗法。数字化方法的第三个分支，就是利用无线传感器来确定预期效果。我们尚未想出一个合适的词语，但由生物标记、治疗方案和无线传感器三者组成的统一体，将成为推动未来医学发展的强大动力。

只要这套数字化统一体进入临床实验领域，就不再需要以人群为基础的大规模医学实验。我们可以设计出最多仅针对几百位患者的实验。一开始就要将适当的患者群体确定下来。举例来说，针对2型糖尿病患者，可以利用包括像TCF7L2等关键基因中的变体，来确定哪位患者适合加入实验中来。上述基因变体与胰岛β细胞，就与胰岛素制造细胞的功能异常有关。TCF7L2是伴随2型糖尿病的最常见基因变体，在超过20%的患者体内都能找

到。只有携带这一风险基因变体的患者，才会拿到新药。随后，将通过葡萄糖传感器对药效进行持续监测。如果在100位患者身上，可以见到良好的疗效，见到患者整天、整晚、饭后，以及在任何接受监测的时间都能维持正常血糖指标，并且没有任何副作用，那么这种新药就成功了。当然，这种药物已经在许多不同种类的动物身上进行过临床前期测试，确保该药物没有令人担忧的毒性。现在面临的问题是：新药是否准备好通过FDA的审批？

在新型的担保成功模式中，答案是肯定的，但却是有条件的肯定。药物可以进行有条件申请，但正如我们在本书一开始的几个例子中看到的一样，还是需要将药物应用到大批患者身上，才能得知是否会产生值得关注的副作用。除了将药物投入真实世界之外，没有其他办法可以准确地获知药物副作用。近期处方药下架的案例，除了万络之外，还包括西立伐他丁（cerivastatin）、芬芬（fen-phen）、曲格列酮（rezulin）、罗美昔布（lumiracoxib）、希美加群（ximelagatran）和利莫那班（rimonabant）（后面三种药物得到了EMA的审批，但没有拿到FDA的审批）。临床实验的人工构建过程，除了要利用上生物标记之外，还需要谨慎的筛查和多重指标的输入。如果某种严重副作用的发生概率不到1%，那么就需要超过1000名患者参与临床实验才能获知。同样，如果某种副作用在平均500名患者中发生不到一例（许多药物都存在这样的实际情况），那么就需要数万名患者参与实验。目前，FDA希望确保尽量多患者的安全，因此鼓励超过10000名患者参与的临床实验。在这些实验过程中，随机挑选一半患者接受安慰剂，这样就获得了对比的标准，能反映出药物是否会产生副作用，以及副作用的具体情况。但尽管如此，还是有许多通过FDA监管的药品，在取得审核之后表现出严重、致命的副作用。

在数字化的世界中，这样的问题不会出现。除了利用无线传感器对个体

进行跟踪，以便对新型药物的疗效进行评估之外，还应该有在人群中确定药物副作用的精确方法。我们还是回过头去看看万络的例子。这款药物于1999年拿到批准，开始大批上市。从图10.1中可以看出来，药物存在的心脏病风险比基线大出两倍，用了60多个月的时间才开始下架。但拥有一个700万人组成的数据库后，就能在34个月内确定副作用的风险，时间缩短了一半。而如果我们有一个由一亿人组成的数据库，占全美人口总数的三分之一，那么心脏病风险就能在两个月之内确定。如果对全美所有人都进行数据跟踪，那么就能在一到两周之内确定。

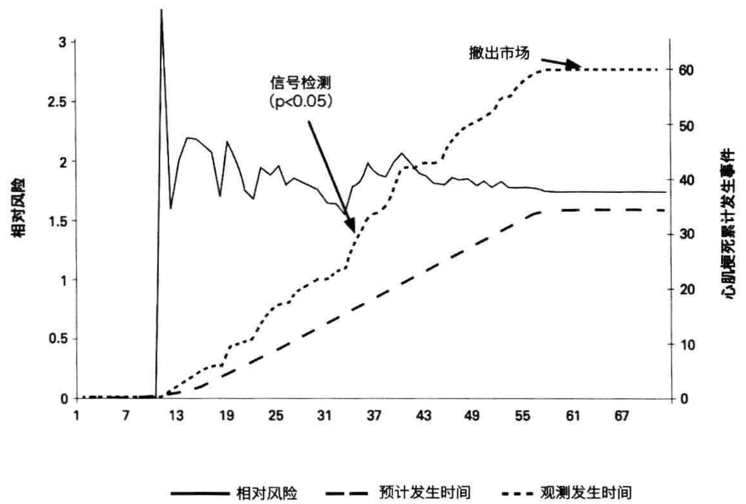


图10.1：利用凯撒医疗集团健康信息系统监测到的万络心脏病风险信号，与万络下架之间的对比。

在一款新药获得完全批准的绿灯之前，先要进行大批上市的“有条件批准”监督。这期间，比较棘手的一个问题是，如果某种未能预期到的副作用，是不服用该药物人群的常见病，比如万络引起的心脏病发作，那么就有可能会掩盖药物的真实副作用。如果问题出在肝中毒或肝功能衰竭上，就简单许多，因为这些症状在患者没有肝炎的情况下极少会出现。但在大量患者服用不同药物的情况下，就算是心脏病这样的情形，也能够归因到某种药物上，比如万络。我们已经在H1N1猪流感大流行和沙门氏菌食品污染事件中，有过大规模人口数字化疾病检测的先例。利用Google的“流感趋势”（Flu Trends）等“基本”工具，或在花生酱污染爆发事件中，用互联网搜索食物中毒、花生酱、腹泻或召回，就能找到关于传染病事件更为快速的信息和地理范围，而官方的公众通告，一般都要等到事件发生后4到5周才能发出。我之所以用了“基本”这个词，是因为像Google和Bing这样的搜索引擎，虽然非常强大，但却不是为了满足这一目的而设计的，所使用的方法也很不直接。但尽管如此，这些搜索引擎还是能完成超越人们期望的任务。利用互联网，以综合、定向、精细的方法捕捉到负面的事件数据，是担保成功行动不可分割的一部分。

另一种可以融入并提升新型药物数字化趋势的手段，是利用无线标记的药片，来跟踪患者是否、何时、在哪里服用了药物。这也是对处于有条件批准阶段的新药进行跟踪的有效手段，不仅第一次将处方药的真实情况考虑在内，而且也将患者是否遵医嘱的现实加入了进来。

当然，这样的有条件批准，会有许多限制：这样的药物无法面向大众市场，也禁止直接面对消费者的广告。服用新型药物的患者，会被告知这款药物依然在研究阶段，是有条件批准，存在发生严重副作用的风险。在有条件批准阶段，只有那些接受现有治疗方法却未成功的患者，无论是因为药物未

奏效还是因为无法忍受的副作用，才能成为服用这种新药的受众群体。等到数千位患者服用过该药一段时间之后，药物在现实世界中的副作用被清晰地界定下来，才有可能拿到最终的完整批准。

这就需要利用数字化医学的方方面面——互联网、高分辨率成像、无线传感器、生物标记，以及标记药片。但其中还有一项重要的组成部分，将我们带回到了DNA的话题上，这就是药物基因组学。每一种新药，都需要在开发过程中进行药物基因组研究，以确定那些从该种药物中获益的个体所带有的基因变异，以及那些导致未预期副作用的基因变异。虽然担保成功模式的前提，是仅接受满足个性化输入指标的个体加入临床实验，并对这些指标和药品的结合进行科学分析，但在实际将药物给到个体，并监控药效的过程中，还是有许多需要探究和学习的领域。其他类型的个体也能从中获益：对治疗风湿性关节炎等自身免疫疾病的药物，可能在实验过程中发现其预防1型糖尿病的药效，两种疾病的共同点，在于特定的DNA排序变体。值得注意的是，如果在有条件批准阶段，发现药物的任何严重副作用，那么拥有DNA数据的患者，就能通过适当的基因研究，来确定与该副作用相关的基因组区域。

最终，对这些基因组区域，变拼、病态或聚合蛋白等下游生物标记，或变异代谢物水平进行深度测序之后，就能对这类生物标记进行筛查，从而极大地提高新药的安全性。在万络的例子上，所有的处方药都要从市场中撤回，还有许多经过大规模第三阶段测试的药物，未能获得上市批准（例如治疗高血压的omapatrilat和治疗心脏病的torcetrapib），而如果将药物基因组学加入药物开发过程，上述药物都有可能实现商业化。这些药中，每一种都在绝大部分患者身上产生了很好的疗效，完全可以利用DNA分析的方法，对罕见而严重的副作用进行检测和预防。如果能做到这一点，那么药物的利益风险比将得到极大的提升。

从不同的角度出发来看，担保成功模式可以在许多层面发挥作用。由于仅需要进行小规模临床实验即可确定疗效，因此这种模式可以为生命科学产业节省巨大的成本。从国家层面来看，为了确保全体国民的健康，提升国家保健水平，英国的万珂模式，也就是按疗效付款的模式，是非常有吸引力的。从患者层面来说，可以对服用的药物充满信心，对恢复健康充满信心。但是，朝向担保模式的发展，需要全面采纳并接受药物基因组学的优势力量。本章着重介绍了一些生物类药品，因为这类药品的开发，利用了基本生物程序知识。这类药物虽然名声在外，价格不菲，但基本没有触及药物基因组学的领域。用于治疗乳腺癌的赫塞汀，则是个典型例外。

另外，用于治疗风湿性关节炎的药物，是整个产业因忽略药物基因组学而产生了另一个不太光彩的例子。接受诸如恩利、瑞米凯德（Remicade）和修美乐（Humira）等肿瘤坏死因子阻滞剂的治疗，每年的成本为140亿美元，平均每位患者要支付3万到5万美元。但仅有一半的风湿性关节炎患者能从中获益。这意味着，我们为了治疗一种单一疾病，每年都要浪费70亿美元。从国家乃至全球的角度来看，对药物产生正面疗效的患者进行分析和界定，是义不容辞的，同时，这样做也是为了挽救那些对药物没有反应而因此经受不必要折磨的患者。

这一新型模式的方方面面，不仅适用于普通药物和生物药物，而且也同样适用于医疗设备和疫苗。每年，我们都要在患者体内植入总价值60亿美元的25万个除纤颤器，但只有10%的设备挽救了患者生命。如果能利用生物标记，来指导这些植入设备的使用，那么将能够节省下巨大的开支。而且，从中获取的信息可以为那些尚未考虑使用这类设备的患者提供帮助。在美国，每年发生猝死的这类患者有30万到40万之多。同样，用在某类疾病患者身上的疫苗，也能得到更好地利用，比如生物技术公司丹德里昂（Dendreon）推

出的Provenge疫苗，于2010年获得商用批准，用于治疗前列腺癌。这种疫苗能激发前列腺癌患者的免疫功能，价格为93000美元，能延长患者4个月的生存时间。为了取得医学的成功，我们需要知道，哪些患者是能从药物中获益的。这一点，必须成为未来所有新型治疗方案中的一部分。目前的技术完全可以做到，但就是没人去做。

有条件批准，需要重新调整FDA的批准流程，因为目前的流程不允许进行有条件批准。FDA比欧洲相同职能的监管部门EMA更加不愿承担风险。过去几年中，有82种新药（新分子实体）上报FDA和EMA进行审批，但只有欧洲批准了11种。在分子层面对个体进行界定的能力，要拓展到在宏观大众层面对药物进行跟踪的能力，对这种强大的数字化平台的认识，是新型监管流程的基础。在美国，完全接纳数字化医学的实力，需要在FDA和联邦通信委员会（FCC）这两家政府监管部门之间，首次建立广泛的合作关系。FCC之所以要加入进来，是因为其所监管的网络环境，其中包括无线传感器、互联网和手机。根据过去两家政府机构之间的合作经验，其中每一家都想要控制大局，比如FBI和CIA就国家安防问题而产生的矛盾。由此看来，这类合作似乎注定要“担保失败”。因此，联邦政府机构和谐共处，共同支持创新解决方案的立场，是至关重要的。随着技术的进步和经验的积累，我们将会越来越接近理想，终有一天，会建立起将药物或医疗设备与正确的个体相配对，并担保成功的模式。这必须是我们为之奋斗的目标。我们已经拥有了强大的数字化工具，一定要加以充分利用，谱写出更加辉煌的医学未来。

数字化营销、跟踪和销售

目前在美国有70万名医生，而药物销售代表就有10万名。这还不包括生命医学产业其他领域和医疗设备公司的销售代表。我们真的需要为每5到7位医生配备一位销售代表，经常登门拜访，发放宣传材料，还利用最时尚的手段，在iPad上进行PPT演示吗？每年花费50亿美元，对全体美国大众进行高端药品直销电视广告，又取得了多少成效？ 30到60秒钟的广告时间，真的是向大众宣传某种药品或设备的优势和一长串副作用的最好方式吗？难道这些公司找不到一种更为有效的途径，在个人化广告和社交媒体网络上进行宣传吗？

2008年，制药业将高端药品直销预算的4%用在了互联网上，但这种现象一定会发生改变。药品的网络营销，一开始走过一段弯路。2009年，FDA向14家制药企业发出了警告信，因为这些企业在Google等搜索引擎上花钱投了药品广告，但却没有将副作用列出来。FDA还对诺华公司发出警告，因为诺华将Facebook的“分享”图标放在了公司网站上，以推销尼罗替尼（Tasigna）这种治疗白血病的药物，但却没有标明服用药物存在的风险。一位Facebook用户给出了这样的证言：“这款药物救了我妈妈的命，而且没有副作用。”FDA就此事件给出的警告如下：“分享的内容具有误导性，因为内容仅体现了尼罗替尼的疗效，却未能交代使用这种药品所存在的任何风险信息……这是FDA首次因Facebook微件而发布强制执行信函。”

同样，制药公司在发布赞助微博时，也存在类似的违规行为。但这些仅代表着生命科学产业营销活动定向化的最初、最稚嫩的尝试。最终，生命科学产业将会明白，个人化医学发展的关键，不仅仅是为一个由各类数字化特征界定的特定患者子群体开发药物，而且也要以高度定向化的方式向这些患

者个体进行药物营销。生命科学产业的机遇，是为具体的人在具体的时间定制营销信息。举例来说，在PathientsLikeMe和CureTogether等患者在线社区中，很容易接触到患有某种疾病或服用某种药物的患者人群。有些公司已经推出了自身赞助的社交网站，赛诺菲为糖尿病患者建立了一个网站，其他公司也会效仿。互联网与电视上的高端药品直销不同，特别是Facebook等在线社区，可以提供即时反馈和量化信息。

现在，我们能够得知彼此所在的位置，也能够轻松地针对患者、医院、医生、医疗中心和药店在移动平台上发布广告。对于想要得到处方药折扣的人来说，在药店浏览的时候，还可以获得Groupon打折券。

社交网络的影响力，很可能会深入生命科学产业之中。之前，制药公司严重依赖于意见领袖将药品的信息传播给其他人，通过处方跟踪数据库去接触那些容易找到的大量开药的患者，有时还要请名人来影响公众。但现在，越来越多生命科学产业和社交网络交会的实例，为我们提供了一些新的理解。举例来说，近期研究显示，立普妥的处方量之所以出现了40%的下降，社交网络在其中发挥了重要作用。但最具启示意义的，还要算是用默克公司用于治疗糖尿病的捷诺维（Januvia）。社交网络在药物处方领域的影响力，在位于北卡罗来纳周罗利杜罕研究三角区的610位医生有他们独到的理解。这一地区，也是杜克大学和北卡罗来纳大学医学中心的所在地。开药的医生，会受到服用该药物、具有一度分隔度的网络邻居的高度影响，而开捷诺维的影响力，甚至能在社交网络中达到三度分隔度（见图10.2）。类似的现象，在其他医生社交网络中也有所体现。在这样的环境下，一家新公司——医疗网络（MedNetworks）诞生了，公司的主要目标，就是为新型药物和医疗设备的营销进行社交网络研究和落实。



随着时间的发展，生命科学产业的效率一定会随着数字化营销和销售手段的应用而得到提高。在美国有一半的医生在用手机和平板电脑上的Epocrates应用，医生利用这个应用，在问诊和查房时检查药物剂量和副作用情况。这个应用还能在只知道药片颜色和性状的情况下，帮助确定患者服用的是哪种药物。但现在，医生们对应用上不断出现的广告怨声载道。Epocrates称，在这些广告上每花一美元，制药公司就能从增加的销售额中多赚取3美元。一家公司的管理人员这样说道：“制药行业每年要花掉140亿美元，去影响开药的医生。美国只有60万具有开药资格的医疗从业者，也就是说，为了这60万人，要支付140亿美元。如果能建立起接触到这些医生的渠道，就拥有了一座金矿。”辉瑞的首席医疗官对这种特别的广告媒介的神奇优势进行了解释：“我们与Epocrates合作的好处，就在于我们完全把自己交到了他们手中。”

这样的变化，会大量减少对销售代表的需要，同时也反映出，营销重点已经从接触医生转为指向患者。这不过是改写生命科学产业未来的一部分而已。过不了多久，这些公司就会召集大批的社交媒体大师、媒体策划、创意人员和用户体验专家，将广告有效地推送出去。若想要这一模式取得成效，那么未来的营销手段就要与今天有所区别。而且，同样的数字化社交网络分析，还可以用来跟踪药物的副作用和疗效信息，因此，用来研究医生如何接纳一种新药的社交网络新契机，也是用来研究药物如何在消费者身上起效的一种优秀方法，能够填补这一空缺。既然消费者能够利用手中的iPhone和安卓手机跟踪自己所在的位置，为什么我们不能设计出一种简单的方法，来跟踪某种新药在大众推广过程中实际发挥的效用呢？

新模式发展壮大

在我看来，2011年有两个药物开发项目，证实了生命科学产业的振兴。弗朗西斯·柯林斯于1989年发现了囊性纤维症的CFTR（囊性纤维化跨膜调节因子）基因变异。全世界这种疾病的患者大约有8万人，在这些患者体内，氯根离子无法正常穿过细胞膜。22年来，人们对找到一种有效的基因疗法怀有希望，却一直未能实现。但这种情况在2011年发生了变化。威泰克斯制药公司（Vertex Pharmaceuticals）公布了针对161位囊性纤维症患者的随机临床实验结果。这项实验并不针对所有的囊性纤维症患者。CTFR基因有1800多种变异与该疾病有关，不同的变异在氯离子转运路径上都有着不同的分子缺陷。因此，公司只选择了患者中3%到4%的个体构成的子群体，选择基础是一个被称为G551D的特定突变。实验结果非常惊人，患者在肺功能、呼吸和汗液

氯离子水平正常化上都有了显著提升，其中汗液氯离子水平是氯离子转运的生理学指标。令氯离子通道正常运转，是以前针对囊性纤维症的临床实验中从未见到过的。如此富有成效的实验成果，使得审批流程也走得飞快，宣布实验结果几个月之后，就得到了商业化的绿灯。

关于第二个例子，之前已经讲过。根据分子生物缺陷，不仅能够强化个人化定向，而且能引起人们对药物开发伦理中关键概念的重视。每年，美国都有约68000人被确诊为恶性黑色素瘤，这样的诊断，如同是给绝大部分患者下了一年之内的死刑判决，因为恶性黑色素瘤患者的平均存活时间仅为8个月。之后，突然出现了一种革命性的新方法。生物技术公司Plexxicon生产的被称为PLX4032的BRAF抑制剂，以药片的形式让患者服用，针对50%到60%恶性黑色素瘤患者体内的驱动BRAF基因变异，效果非常明显：在由38名患者组成的第一阶段临床实验中，81%的患者出现了快速明显的肿瘤收缩反应。这一效果仅限于携带BRAF变异的患者，而那些没有携带此变异的患者，在服药期间病情继续恶化。用以进行比较的药物达卡巴嗪，仅有15%的患者对药物产生了积极反应，而且带有十分明显的毒性。这样的结论是否具有说服作用呢？许多医生都称其为“拉撒路效应”（Lazarus effect），在我的整个职业生涯中，从未听过有人用这个说法来描述一种药物。波士顿麻省总医院的顶尖癌症专家吉斯 · 弗莱厄蒂（Keith Flaherty）称：“根据我们掌握的实验结论，我已经了解了所有需要了解的信息。我们采用这款新药，不是因为与一款我们都憎恶的药品进行测试对比的结果，以前那种药，我们这辈子都不会再开了。”但是，依然要进行更多的临床实验，包括针对676名患者的第三阶段实验，其中一半患者拿到PLX4032，另一半拿到达卡巴嗪。为什么要进行这个实验呢？因为FDA需要患者服用新药而产生的存活优势数据。更有甚者，FDA坚持实验规模达到一定人数，以便对新药提高生存率的事实进行

量化分析。

普利策奖获得者，记者艾米·哈蒙（Amy Harmon）于2010年到2011年撰写了关于这款药物的一系列文章，并在文章中探讨了高度定向化基因药物是否应该采用新规则的问题。也许，这一系列文章最吸引眼球的地方，就是两位表兄弟的故事。表哥名叫托马斯·迈克拉夫林（Thomas McLaughlin），时年28岁，表弟名叫布兰顿·莱恩（Brandon Ryan），22岁。两人都刚刚被诊断患有恶性黑色素瘤。在临床实验中，托马斯被随机分配到了BRAF阻滞剂一组，而表弟却被分到了对照组。结果可想而知：托马斯的病情逐渐好转，而布兰顿则因病离开了人间。

查尔斯·索耶（Charles Sawyers）医生斯隆－凯特琳纪念癌症中心（Memorial Sloan-Kettering）有着自己的见解。“化疗就是让患者进行毒性治疗，患者的响应率非常低。因此我们要想一想‘真的是在为患者提供帮助吗？’但是这些生物药品，副作用很小，疗效十分理想，我在想，为什么还要如此严格？在遇到这样的决定性事件时，就要有人站起来说，‘我们的体制需要变革。’”

的确，我们的体制必须要变革，必须要重振。我们要对过去的规矩进行创造性破坏。因为我们关注的，不仅仅是风湿性关节炎和恶性黑色素瘤等治疗剂背后简明的科学道理，也是继续进行安慰剂临床实验的道德问题。回忆一下目前癌症治疗方案的循证医学思想：大多数有安慰剂控制组的临床实验，收效都甚微，只能延长患者1到3个月的存活期。我们完全可以在早期临床实验结束后，申请加急批准，然后利用随后收集的数据与历史对照数据进行对比。举例来说，我们知道，恶性黑色素瘤对标准化疗、达卡巴嗪的响应率为15%，平均能延长患者两个月的生存寿命。而如果我们能将高度定向化的药物与大批历史数据相结合，就能搞定这件事。制定新的规则，将整个药物开发流程积极向前推进，不再为患者定制无效的毒性治疗方案。过去的方式，

并不能为我们提供多少帮助，但却暴露了一些可悲的道德问题。

我在这里尝试着对生命科学产业的新模式如何发展壮大进行预期。这种发展，将match.com的理念提高到了新的层次。个体的特定基因变异等差异化特征，与高度定向的治疗方案相配对。配对方案需要极为细化，因为如果我们仅指向诸如囊性纤维瘤CFTR这样的基因，是远远不够的。一定要深入个体身上具体的变异，比如Vertex制药公司的G551D或BRAF阻滞剂所针对的BRAF的V600E变异。之后，我们就能期待着理想的疗效和快速的监管批准。再次崛起的生命科学产业，将利用个人化科学，利用个人的相关数字化信息来制订治疗方案，而非面对大众。现在，我们拥有全方位的工具，能够在医学界对这一理念进行贯彻，也能首次开出以前从未有机会体验的精准处方。

第十一章　数字人与个体

通过将肉体置于我们外延的神经系统之中，通过电子媒体的方式，我们建立起一个动态系统，其中，所有之前的技术不过是我们身体的单纯延伸，包括城市，都将转化成为信息系统。

——马歇尔·麦克卢汉，《理解媒介》，1964

正如之前由科技推动的时代革命一样，无论是印刷机的推广带来的文学和科学文化的兴起，还是紧随电报发明其后的经济和社会全球化大发展，现在最重要的，并不是我们所拥有的新能力，而是如何将这些技术和社会能力转化为机遇。

——克莱·舍基（Clay Shirky），《认知盈余》（*Cognitive Surplus*），2010

超级融合，是数字化世界渗入医学之茧的最终成果。为了引出这一概念，我们在本书中介绍了一系列小规模融合的例子。

直到现在，医学界一直享有特权，是所有健康和医疗信息的独家来源、承办方和储存方。而互联网和与健康有关的对等网络的大发展，使得公众与医学工作者之间的知识差距迅速缩小。随着越来越多的人对自己的DNA数据更加重视，有能力实时在手机上观测主要的生理指标，知识平等一定会更快成为现实。我们身边的工具中，每一样都能提供数字化人类的新方式，而且正如我们了解到的，这些工具的叠加与组合能够生成更大的能量和灵活性（见图11.1）。将这些工具和能力加以综合，我们就能为每一个人获取关于他／她的解剖学、生理和生物数据，这在以前是不可能实现的。当我们将所有这些能力聚集在一起时，就创造出了一个虚拟人，虽然不是真实的人，但却

复制了真实个体的许多重要特征。

现在，我们可以继续讨论这一系列融合所带来的影响了。这些融合，很可能是有史以来最伟大的融合，将快速成熟的数字化、非医学领域的移动设备、云计算和社交网络，与蓬勃发展的基因组学、生物传感器和先进成像技术的数字化医学领域合为一体。

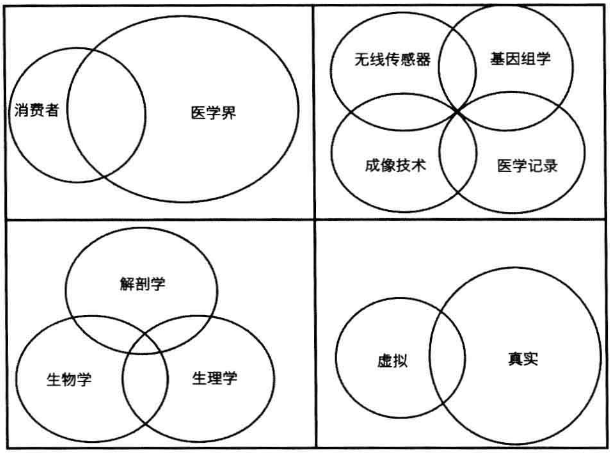


图 11.1 一系列朝向数字化人体发展的融合。每张图都代表着之前离散的实体朝向融合不断发展的趋势。

个体科学

本书的写作目的，不是带领读者进行“技术观光”，而是为了讲述如何实现医学的创造性破坏，解释为什么医学的创造性破坏终将实现，我们将怎样达到一种知识高度，能精细而全面地了解个体信息，从个体科学的角度进

行分析思考。只需要利用针对个体的DNA测序和基因分析，就能掌握个体的独有特征和“条形码”。人和人各不相同，就连双胞胎在表观遗传标志上都有着很大区别。叠加在这些分子生物特征之上的，是另一个全新维度，可以从中了解到每一个脏器系统，以及我们对环境做出响应的整体功能。许多都归入了“组类”范畴：表示蛋白质的蛋白质组；转录进RNA的遗传物质——转录组；分子层面的代谢组，比如由人体合成的荷尔蒙；表示各种糖类的糖组；表示脂类的脂组；与蛋白质相互关的蛋白互作组；以及表示我们所处环境的暴露组。利用数字医学工具的非凡融合，我们现在有了“个体组”。我们即将迈过这个门槛，确定宇宙中的每一个人都是与众不同的。

由于有了个体科学，我们也来到了消除医学的许多基本无知的门槛边。“原发性”(idiopathic)这个医学术语，在医学界被用来形容不知如何诊断或不了解疾病原因的情况。这个词汇源自希腊文“idios”，意为“个人的”、“分离的”或“与众不同的”，与“pathic”这个意指饱受疾病困苦的词汇相结合，就形成了一个新词。讽刺性的是，随着“个体组”的发展，我们似乎正在回归到idios的最初内涵上：我们正在努力了解每一个人的独特性，越来越有可能为个体疾病给出诊断，找到根源。而且，“原发性”高血压这样的说法，表明我们不明白为什么7000万美国人患有高血压，“隐源性”(本意为“模糊或未知的起源”)的说法，意味着某种疾病有着我们尚未搞清楚的神秘性。就算为这类疾病做出诊断，比如糖尿病或炎症性肠病，每位患病个体的分子基础也各不相同。个人化医学时代，最终将消除“隐源性”和“原发性”这样的用语，全面地认识到，每个人都是与众不同的个体idios，要凭借对个体特征的绝对尊重，来进行诊断和治疗。不久的将来，我们就能够在数字化人体的基础上，解开疾病的根源问题，用宝贵的知识来挽救生命，提高生命质量。这将是个体科学的巨大成果，但不是唯一的成果。

疾病与医疗诊断的整套分类系统，都要重新改写。现在所使用的简化模式，十分粗略地将个体分配到极为宽泛的疾病类别之中，或是糖尿病两种类型中的一类，或是某器官的癌症。而个体科学会促进一种新型分子分类学的发展。这种分类学利用基因或路径等首要的生物学基础，再配合上诸如仅发生在夜间的葡萄糖调节异常等生理表型因素，这样一来，就会出现5b型糖尿病，其特征是与锌的黏合问题而导致的胰岛素蛋白转运功能不佳，还有8型糖尿病，其致病原因是褪黑素受体功能失常，对蓝光较敏感。我们也能将发生在皮肤、甲状腺或其他器官上的某种癌症定义为BRAF V600E型癌症，将表现为多发性硬化、克罗恩病、哮喘或狼疮的疾病归类为白介素－17受体免疫性疾病。

几乎所有用于数字化人体的工具，都与网络有关，无论是移动传感器网络、万维网、基因调控网络、神经网络，还是社交网络。网络中的节点，因网络的特质而有所不同，在社交网络中，节点是人，而在细胞中，节点是基因座。但各类网络中，驱动节点和中枢的关键概念是共用的。无论是对人类基因进行排序，还是对无线生物传感器收集到的数据进行处理，都需要在并行平台上进行大规模平行计算。巨大的数据量，以及将数据转化为信息的可能性，依赖于多核处理能力，并越来越依赖于云计算的应用。而我们深入了解个体的能力，正取决于网络科学。我们捕捉核处理的数据越多，某特定个体的特征就能得到更加清晰的界定。

从一到亿

在临床研究中，我们通常用“n”代表参加某一项目的患者人数。“n为

1”，代表着最小的人类样本——个体。一般来讲，临床实验并不认为针对单一个体的研究足以对治疗方案做出有意义的评估，虽然在测试教育干预或行为干预时，有过单一个体的先例。在医学领域，n为1的实验，用来对疼痛管理的不同药物进行评估，以连续的方式，用不同的药物和剂量在个体身上做测试，以找到有效的方案。最近，n为1的方法用在了治疗帕金森症的新型药物测试中。一些研究人员利用n为1自我检测的正规方法，来了解药物对睡眠、情绪和体重的影响。从某种角度讲，我们都在做着n为1自我检测，尤其是在拥有充裕数据作为指导的时候。

一系列n为1实验的结合，能提供许多信息，但这种研究设计尚未成为惯例。但数字化人体的能力，带来了大量来自个体的数据信息，引起了这种现状的改变，对实验的基线和干预后研究都产生了影响。这样的数据组被称为P，其中的变量有待研究确定。医学科学向“大P小n”的转化，为研究与发现的未来发展带来了希望之光。无论是结合在一起的一系列n为1实验，还是针对慢性疾病进行创新诊疗方案测试的小规模临床实验，我们都有了通向前方的新的大P小n研究方法。新的机遇利用从任何个体身上都能获得的巨量的分子生物学、生理学和解剖学数据，强调医疗干预的最终目标，是对每一个n为1都产生明显的有利影响。这种方法与目前惯用的模式不同。目前的模式强调群体医学，致力于以相对小的概率寻找到对任何个体都有好处的医疗解决方案。

我们将所有上述个体数据收集起来之后，需要怎么做呢？未来几年中，理论上将有可能实现“n为亿”的愿景，通过各国的医疗信息技术系统，将大量数据组合并为一体。由于我们的主要关注点在个人身上，因此这样规模庞大的行动看似是走错了方向。但是，在数据收集的基础之上，从最终临床取样中获得有用信息的能力，将得到极大的提高。

举例来说，确定数以百万计的人类基因变异是否具有重要功能的唯一可靠方式，就是去研究某一特定基因、拷贝数变异，或患有此种疾病的最大人类样本（数千乃至数万人）中嵌入或缺失某一基因变异所带来的影响。我们意识到了人类基因组之间巨大的交互血统差别，三大血统——非洲、亚洲和欧洲之间，就存在特定的变异规律。获得这样一套巨大的“四海一家”式的临床HIT系统，其中拥有来自每一类主要血统的数以百万计的个体数据，就等于获得了无价的资源宝库，用以研究重要的交互血统关系。

同样的概念，也适用于通过数字化成像而得到的生理检测数据和罕见解剖学或分析变异的解读。由于我们所掌握的大部分生理指标的远程持续检测经验太少，因此，新方法将帮助我们获得全新的规律，在大量人口进行同样的评估之后，就可以对什么是“正常”进行更好的定义。

n为1或n为亿的思想，对于维基医学项目来说至关重要。从个体收集的极细化或“像素化”的数据，大批汇总起来，就创建起了良性反馈圈，海量的细化数据变得越来越富有价值，越来越精细，这样，就是将大量数据转化成为真实的信息和知识，最终可以用来提高个体的健康水平。大量个体健康水平的提高，预示着整个人口健康水平即将登上新的台阶。这样，个体科学与大范围健康提升之间的联系就建立了起来，而这种自下而上的方法，是前人从未尝试过的。

交付物

倡导预防与精准

我们的医疗保健手段是被动的，由此引发了慢性疾病的泛滥。大部分慢性病都缺乏有效治疗，比如充血性心脏衰竭、高血压和糖尿病。还有一些慢性疾病根本得不到治疗，比如阿尔茨海默病。年龄在65岁或以上的美国人中，超过半数都患有5种或更多的慢性疾病，美国医疗预算中超过75%的部分都用来消化这一巨大负担。这些慢性疾病可以被视为一种末期现象，因为一旦患病，常常会对人体重要器官和组织造成无法挽回的损伤，比如心肌、产生胰岛素的胰岛 β 细胞、肺脏、肾脏或大脑。

现在，新一轮的科技浪潮，不仅能够改善慢性疾病的治疗与展望，而且能首次将重点转向真正的预防。在医学的发展过程中，我们很少能够做到预防某种疾病的发生。根本的原因在于，我们没有找到疾病的根源所在。在确定患有宫颈癌的妇女中，绝大部分都是因为感染了人乳头状瘤病毒（HPV）之后，医学界就立刻研制出了疫苗，用来有效预防这种癌症。因对病原体的了解而开发出来的疫苗，是预防许多疾病的原型，这些疾病包括小儿麻痹症、流感、流行性脑脊髓膜炎、白喉、风疹、流行性腮腺炎、甲肝，以及天花。针对每种疾病，医疗工作者从失去活性的器官或纯化的蛋白质衍生物中提取与细菌或病毒相关的生物试样，注入患者体内，患者的免疫系统就会被激发，去攻击可能引起感染的病原体。医疗工作者甚至还在尝试开发出与细菌或病毒感染无关的常见病疫苗，比如阿尔茨海默病或高血压疫苗，但这些尝试都遭遇了失败。

医学界并未将注意力或重点放在疫苗开发上，这是因为我们对疾病的真

正根源缺乏足够的了解，将心思主要用在治疗而非预防上。我们已经讨论过，导致这一问题的原因是复杂的，因为每种常见病都是分子层面各种不同干扰的体现，在任意一位患者身上，都包括了不同的基因和路径。举例来说，开发出预防自身免疫力（1型）糖尿病的疫苗正在开发之中，因为现在我们了解了与1型糖尿病患者相关的一些主要基因和生物路径。但是，同样的疫苗，却不太可能在存在患自身免疫力糖尿病风险的所有儿童身上起效。

一旦在个人层面找到某种疾病易感性的根源，就可以利用上许多除疫苗之外的方法，来进行疾病预防。我们可以认为，真正的预防要从母亲怀孕之前开始。我们现在已知1139种隐性遗传缺陷，许多都会导致严重疾病，占婴儿死亡原因的20%。基因组测序技术的进步，可以通过检查婴儿的基因型中是否存在已知变异，并对婴儿父母的相关基因组区域进行测序，来筛查其中可能存在的570种基因缺陷。这样，就能了解父母双方是否携带重要的隐性变异，并帮助降低这些严重疾病的死亡率，正如筛查技术使得家族黑蒙性白痴病和囊性纤维症的发病率都出现了极大的下降一样。

怀孕之后，为了实现真正的疾病预防，下一步就要对未出生的宝宝尽早进行全基因组测序。现在，我们可以在母亲怀孕早期，从血液样本中提取胎儿DNA碎片。迄今为止，我们都没有办法遇见到围产期和婴儿期死亡的风险。目前的标准做法，是采集婴儿的足跟血，以便对罕见、单基因，以及诸如苯丙酮尿症等代谢疾病进行筛查。这种方法疏漏了一些最容易侵害到婴儿的疾病，比如婴儿猝死综合征（SIDS）、呼吸窘迫和新生儿低血糖症。这些疾病的风险，可能至少部分可以通过基因组测序来确定。一旦得知婴儿是SIDS高风险，就可以利用无线生命指征监控设备来预防死亡事件的发生。对胎儿进行这样的数字化处理，可以极大地减少婴儿死亡率和严重疾病的发病率。

通常会影响到少年儿童的各种自身免疫性疾病，诸如炎症性肠病、多发

性硬化、狼疮、幼年型风湿关节炎和1型糖尿病，其发病风险也可以利用综合分析来进行衡量。一旦确认了疾病类型，就可以在疾病侵害到关键组织之前，对免疫系统进行调节。

许多人类疾病，包括心脏病、癌症和神经退行性疾病，都会在中老年开始发病。这就意味着，我们有40到50年的充裕时间来进行疾病预防，这也是相较于其他类型疾病的一大优势。疾病预防的时间优势，在以前从未被利用过。在个体年轻的时候进行数字化处理，从中总结出有用的信息，并利用生物传感器和成像技术进行适当的监控，就为真正的预防工作打好了坚实的基础。第八章中，我们已经了解到如何进行心脏病和各种不同类型癌症的预防。没有什么方法比在培养皿中创建个体疾病的方法更精准、更超个体化了。虽然这种方法最终不一定会成为确定个体疾病易感性的常规方法，也不会成为筛查有效药物的方法，但可以选择性地利用人工多能干细胞（iPS）技术，为那些患有严重疾病或治疗无效的患者服务。在iPS研究领域，将n为1发展到n为千，无疑将令未来的预防和治疗工作更为精准。

改变我们对待慢性疾病的态度，其最大的直接影响，就是对药物基因组学的常规利用。最近，对基因独特有效性或副作用的一对一医学知识领域的快速发展，帮助医生在开出氯吡格雷、酰胺咪嗪、聚乙二醇干扰素、他汀类药物、氟氯西林、华法林，以及其他一些常用药时能更加精准地对症下药。上述药品列表，将在未来几年中快速扩展，最终，医生在开药时缺乏精准度的问题将得到解决。每位个体的药物基因组学固定样本数据，将存储在其药物供应商的数据库中，以便随时调用。数据的普及，将无疑对这一发展过程起到催化和推进作用。这一发展将成为消费者授权模式中的一部分，并将会把药物错投归入新的类别——某种药物或药物剂量与个体基因组不符（这样做并不是因为我们需要更多的处方药错投类别）。

医院和诊所的职能让渡

彻底的变革，需要对传统医学的基础设施进行一场大检查。开始这一工作的象征性场所，是医学的标志性地点——医院和医生诊室。我并不是在宣扬DIY医学，医患关系永远是不可或缺的。但是，医患关系所发生的环境终将发生改变。

未来对医院的需求将大幅缩水，仅限于需要特别护理和监控的重症患者。医院也必将减少，这是有多重原因的。首先，医院需要耗费巨额资金。医院本身也会导致真实的风险，目前有8万种在医院发生的危险感染，每年还会发生15万起不必要的手术和医学事故，导致25000多人死亡。虽然医学界用了10年时间去努力降低这一数字，但功效甚微。1946年，乔治·奥威尔将医院称为“坟墓的接待室”。如今，这种说法依然适用。

患者住院的最常见原因，比如充血性心脏衰竭、哮喘和慢性阻塞性肺病等，都适用于不需要住院设施的数字化医疗策略。很明显，不是所有的基础设施都有条件进行大规模家庭监控，但我期待在未来5年中，这一趋势会发展得很快。能够最先避免的医院设施，就是睡眠实验室。睡眠实验室用来诊断并治疗睡眠呼吸暂停和其他相关障碍。所有在医院睡眠实验室中能做的事情，都可以在家中完成。

未来几年，患者前往诊所求医的情况中，50%到70%将不再必要，取而代之的是远程监控、数字健康档案和虚拟家庭出诊。2011年，思科公司的HealthPresence已经利用相关技术，使得虚拟医生和医疗服务成为可能。这套服务系统不仅包括视频会议，还集成了高分辨率放大摄影机、医疗图像的传输、电话听诊器、耳鼻喉镜，以及对氧浓度、血压、呼吸率和心律的跟踪。现在，这套系统用来为远离医疗服务机构的患者提供服务；未来，这套系统

将以更为高效和便捷的方式，经常用于医生和患者的互动。

这场创造性破坏的步伐，显得有些讽刺。为什么零售业出现了“亚马逊化”趋势，由网店替代了实体店，而医学却没有呢？毕竟，许多人都觉得在书店买书或到零售店闲逛是一种愉悦体验。我还从来没见过哪个人能从上医院看医生中找到这样的快乐。从某种角度讲，答案很简单：许多研究发现，一项医学新发现或新近确认的临床知识，需要17年的时间才能成为日常临床工作中的一部分。有幸的是，加速这一进程的手段，近在咫尺。

思想控制

这个想法有些“前卫”，不像疾病预防、精准治疗或医学基础设施的改变那样迫切。我们已经了解到，活检皮肤可以被改变成为多能干细胞，改造成为神经细胞，并进行基因改编。我们也了解到，通过MRI和PET可以获得精细的大脑图像，在激活标测的基础上可以找到成功的治疗方案，包括唤醒那些在最小意识状态生存6年以上的个体。针对这种情形的治疗方案——深部脑刺激，也成功地应用于强迫症和抑郁症的治疗上。

虽然技术进步令人瞩目，但其实践应用依然处于初期阶段。《灵魂的假设》（*The Soul Hypothesis*）一书称，神经学家“将精确地找到3个神经元，其信号伴随着我们拨出一个电话，或站起身来从冰箱拿瓶啤酒的决定”。“人类连接组项目”，旨在准确地定义人类记忆、个性特征和技能是如何储存和处理的。“连接组”一词，是从基因组一词衍生而来，并与之相关，属于所有“组类”，指的是对大脑进行精细标测，以对其数千亿神经元及其数百万亿突触或连接进行了解。

将思想科学发展到这种高度，特别是意识到大脑起搏器所能带来的强有

力的影响，会引起人们的一些顾虑。与20世纪90年代的“百忧解”时代不同，现在我们可以通过手机“倾听”无线激活的大脑芯片，来提升我们的情绪，控制我们的脾气，或突然之间变得很浪漫。想象一下，你正在因为想不起来一个词或一次活动而苦恼不已，这时，只要登录手机上的“我的大脑”应用，点击“激活记忆功能”，就能立刻想起来。大脑中的海马体受到无线电脉冲的微弱刺激，于是你刚才想不起来的事情，便一下子出现在脑海中，脱口而出，比上网搜索快得多。或者，你也可以选择删除某段记忆，然后告诉你的朋友，这段记忆不复存在——不，对不起，请忘记那段历史。这个应用真正出现在你手机上，可能要等上一段时间，但思想控制的早期雏形已经形成。而思想控制作为数字化大脑的一个功能，逐渐扩大普及的趋势，是不可避免的。

大众化数据和社会化医学

本书的主题，是对数字化人体进行全面讲解——我们为什么急需数字化人体，如何实现数字化人体，及其对未来医学根本变革的广泛影响。但这种新型医学的最终实现，还是需要你我的积极参与。

将你的DNA、手机和社交网络结合为一体，再加上你一生的医疗健康信息和生理与解剖学数据，你就拥有了重振科学未来的能力。谁能比你对你自己的数据更感兴趣、更投入呢？医学界第一次出现了大众化趋势。想象一下古登堡印刷机发明之前的牧师。600年之后的现在，想象一下医生和医学的创造性破坏。

但是，这并不是一个靠一己之力就能完成的任务。“社会化医学”的轻蔑说法，早在1947年就深深地扎下了根，当时，美国医学联合会按照杜鲁门

总统的指示，开展了政府控制的公款医疗服务。虽然这个说法可以有各种不同的定义和解释，但现在却有了新的意义。社会媒体网络史无前例的大发展，为慢性病的诊治奠定了新的基础。社交网络中的人们，比起信任医生来，更愿意信任他们在网络中的朋友。“物以类聚、人以群分”的理念，也就是人类以泡沫或群落的形态彼此亲密、彼此间隔的同质性，其规模比任何人料想的都要更为宏大。同一网络中的人们之间的相互信任程度也是深层次的。针对50多个国家的25000名消费者进行的调查显示，90%的情况下，社交网络成员信任朋友、家人和同辈给出的产品和品牌推荐。与圈内朋友分享重要的健康和医学数据，代表着一个新的契机。

这一趋势的最早期活动，就是准爸妈们将未出生宝宝的超声照片和录影放在网上，为孩子在出生前就建立起个人Facebook网页。有了互联网，就有了无限的可能性。无论是睡眠脑波数据，还是全天候血糖或血压读数，这些数据都将会广泛流传。利用Facebook和Google，人们就能与“优先”子团体中的朋友进行数据分享，这样，分享数据时的顾虑就会更少。人们之间会举办竞赛，看谁睡得更香，血糖和血压值更好。

早期研究已经证实，利用在线社区，可提高人们健康水平。这种趋势也必将继续发展下去。一些临床研究项目，就是以这些在线社区为基础进行的，比如在治疗肌萎缩性骨髓侧索硬化症（ALS）时，发现锂剂的运用缺乏足够疗效，预测舒马曲坦（Imitrex）对偏头痛的治疗效果，多发性硬化患者服用巴氯芬（Baclofen）的最佳剂量等。在上万人遭受某一种疾病折磨的情况下，许多人都愿意参加这类研究项目，这样，快速进行群包，为尚未解决的研究问题找到答案，既是新颖的，也是史无前例的。另一方面，有人担心，在线健康社区可能会被一些企业利益或生命科学产业所操纵或控制，这样就会导致个人不愿自由分享对某种疾病的切身体验。

每个人对社交网络的参与程度都不尽相同，造成这种现象的原因，一部分取决于基因。大脑中，杏仁体中的一部分会发挥增加社交网络活动的功能。毫无疑问，社交网络的流行度和实力，远远超过了所有人的预期。2011年的一场运动中，位于突尼斯、埃及、也门和其他北非和中东国家的年轻人，通过密集的社交网络实现大连接，从而进一步验证了社交网络的强大。拥有了数字化社交网络平台，充满激情的人们聚在一起闹革命的能力是空前的。历史从此翻开了新的篇章。那么，就让我们利用数字世界的巨大力量，来影响我们的医疗系统，应用在我们提升健康水平的使命上。

对行动主义的需要

我希望，看到这里，你已经了解数字化人体趋势令人激动的转型特质，你也准备好参与到大众化医学的浪潮之中。虽然医学界不可避免地将要经历数字化革命的洗礼，但我有些担忧，不知何时才能取得这场革命的成功。以听诊器这个在医学界普遍使用了200年的工具为例，在发明之后20年，才成为了医学界的标准配备。我们不能再等那么久了，不能再错过那么多机会，让那么多人过早地离开人世。为了剪开保守医学之茧，令个人化医学成为现实，我们需要掀起一场群众运动。我们已经知道，美国医学联合会和美国政府部门想要禁止人们直接获取自身的DNA数据，要求医生的处方和参与。FDA担心移动电信设备的不准确性和干扰，不愿进行可以显示在个人手机上的持续性生理监测，比如血糖指标等。我们知道，医学界非常不愿意做出改变。但我们需要一场彻底的变革，将医学和卫生保健带到正确的发展道路上，继续向前。正如迈克尔·J·福克斯（Michael J. Fox）说过的那样："政府并没有

治愈部或治愈部长，一切都要靠我们自己。”

中东地区民主化过程中用过的战术，同样适用于新的社会化医学。人们关注的不再是享受医疗保健的权利，而是享受创新技术的权利。这些创新技术能促成精准的医学，能避免巨大的浪费，能减少药物和医疗事故，并形成一种全新的以个人为中心的方法。这场运动，要靠Facebook、Twitter和在线医疗社区中数以亿计的患者群体来推动。现在，公众是时候站出来呼吁“数据公开”了，而且还要要求“公开我的数据”。

单凭本书的绵薄之力，无法促成这样一场运动，但可以帮这场运动打好基础，将所需基础设施和工具列明，从而促进那些知识丰富、拥有协作精神的个体自发形成组织，超越目前医学界“权力集中在上层”的现状。为了实现真正的变革，这场运动不能采取被动的“闲散主义”，不能是一场在社交媒体上演的舞台剧。正如马尔科姆·格拉德威尔所表现的，或乔纳森·弗兰岑（Jonathan Franzen）在最近一场大学毕业典礼致辞中讲到的一样：“喜欢（与Facebook中的‘Like’同义）是为懦夫准备的，要去发掘那些令人痛心的事物。”我们要争取成为社交网络中的信息诉求者。在这里，我不会提供一大串的行动项供大家参考，因为在未来几年中，需要做到的事情会越来越多。但在这里举几个例子，也许会有帮助。

下一次，如果医生安排你做以群体为基础的筛查测试（比如乳房X射线照相术或PSA），请思考一下，这一测试对你而言是否是必不可少的。如果是在医院或诊所进行的超声测试，那么为什么不能在医生问诊、进行体格检查时，利用移动设备进行呢？如果测试包括核成像或CT，请确定你的辐射暴露值，询问是否可以避免辐射，而且同样适用的替代方案。如果医生给你开了个新处方，你发现这种药物存在明确的遗传互作（可以用搜索引擎查找），你就可以考虑在网络上订购一个药物基因组学检测（通过23andMe、Pathway

Genomics、或Navigenics，未来还会有更多相关服务提供商出现）。

如果你或你的家人被诊断为癌症，可以考虑进行成对外显子组或全基因组扫描，以确定驱动变异，从而更加精准地对症下药。同样，如果你或你的家人患有严重却尚未确诊的疾病，全基因组扫描也许能够揭开疾病的神秘面纱，提供有效的治疗建议。诸如心律失常、高血压和睡眠障碍等疾病的监测工作，可以利用移动应用或新推出的传感器。如果你是全球3.46亿糖尿病患者中的一位，或属于全美7000万前期糖尿病患者之一，你就能从无线持续性血糖监测中获益，准确地了解什么样的食物、活动或生活方式能够帮助你稳定血糖。

随时关注那些介绍这类技术新发展的网站，比如mobihealthnews.com、wired.com、fastcompany.com和gizmodo.com，我也会在Twitter中即时发布相关信息和其他重大进步。请务必积极参与在线健康社区，特别是那些没有行业赞助的社区，以便用群包的方式寻找有用信息。为了对各种疾病进行预防，未来的某一天，可能会普及全基因组测序。我们现在还没有发展到那个阶段，因为虽然测序的技术很发达，但从中提取可以落实到行动中信息的能力却依然存在很大的提升空间。但未来几年中，全基因组测序一定会变得越来越有价值。

数字敌托邦

当然，若想看到这一变革取得实质性成效，就要全面认识数字化人体潜在的负面影响。我们拥有了对人体诸多方面进行数字化处理的能力，同时也引来了去个人化的悖论。医生将尝试去治疗扫描结果、DNA数据或生物传

感器读数，而非患者本身。而且，医生不仅会针对扫描结果和数字化数据进行治疗，而且会利用这些工具和手段，让医疗诊断工作更有效率，因为面对患者去倾听、检查、互动，是需要时间的。远程监控和医患之间面对面问诊次数的减少，会导致医患间亲密关系的丧失，同时也失去了医者抚慰人心的优势。在人体可以简化为6个数字和字母时（虽然有无数的0、1、A、C、T和G），对去人性化的担忧一定会排在首位。

信息、无线网络和生物传感器的无处不在，推动着“真实世界虚拟化”的发展。就像大卫·盖勒特在1991年出版的《镜像世界》中所讲的一样：“看向电脑屏幕，你就看到了现实。”MIT媒体实验室目前正在进行的一个项目，就是“令从数字视角监测人类生命指标成为可能”。实验室的一位研究生曾说过：“这一愿景很有可能会成为现实，未来，就会出现在镜像之中。”镜像的主题，延伸到镜像神经元这一将人与猿区分开来的“社会认知的特定环路”，再延伸到我们的基因这一“生命体验的镜像”。

我们如何将真实与虚拟区分开来？当假肢、人工耳蜗、人工视觉系统和佩戴型传感器等非生物电路与我们的身体、大脑和环境集成为一体时，两者之间的界线就变得模糊起来。为了从更加基础而深入的层面了解人类，我们将会培养出由真实人类和生物传感器相结合的电子人。无疑，人类掌握的技术十分强大，但同时，也创造出了一种半合成的虚拟人类，一种个体的映象。未来，我们是否能明确地区分开数字化人体、数字人和真正的人类？尼古拉斯·卡尔笔下的“对我们人性和人类特质的缓慢侵蚀”，指的是数字世界对人类行为的影响。而医学界的大变革也将对这种现象起到推波助澜的作用。

我们没有办法完全缓解这种担忧，但我还是要试着对其加以校正。无论我们利用什么样的数字工具去刺激和了解人体，我们永远也无法完全做到个

体人的复制。虚拟人类不是真正的人类。数字化人体是真实个体的特定延伸，是以前不敢想象、不敢尝试的一种融合与模拟。无论对人类的数字化处理可以做到多么综合、深刻和精准，“人因”和每位个体的复杂性是无法完全复制的。虚拟与现实之间，永远存在固有的鸿沟。雷·库兹韦尔提出的“奇点”概念，认为人类与机器、真实现实与虚拟现实之间的区别正在消失，新的文明正在勃发，是有失偏颇的。数字人永远也不等于个体。将图灵实验应用于健康和医学领域，是不可能成功的。超级计算机和人工智能会加入数字化医学的滚滚浪潮之中，但保持真实个体与虚拟个体之间的区别，不仅是可能的，而且是必须的。

下一个值得讨论的顾虑，许多人都会将其置于所有问题之首。那就是人体数据的私密性和安全性。讽刺性的是，乔治·奥威尔这位预见技术敌托邦的大师，发现在其创作《1984》的伦敦公寓的方圆200码之内，安装了32部闭路摄像头。这个世界上，永远会有人假借光明正大的理由，去侵犯我们的隐私。在人们想到个人信息被透露或盗窃，基因信息、诸如精神疾病等受人非议的身体情况，或是高度保密的生物传感器或扫描数据遭到曝光，就会感到数字化医学的前景暗淡。还有人认为，将一生的病例记录存储在云端，简直令人感到恐惧。我们刚刚开始着手在基因层面应对这一问题，相关立法已经出台，保护个人信息不受雇主和保险公司的歧视。但这一努力尚未取得成功，还没有将寿险和长期残疾保险囊括进来，而且并不包括其他形式的数字化医学数据。从私人信息保护的角度看，1996年通过的《健康保险流通与责任法案》会为个人权益提供强有力的保护。我们无法确保永远不会出现对安全数据的侵犯，但会尽各种可能的手段，将风险及其后果的严重性降到最低。

也许，最为重要的一个顾虑，就是所有这些新近出现的信息——生理指标、数字成像、基因测序等，究竟能为我们提供帮助还是拖后腿。这些新的

信息，是能帮助人们保卫或提升健康水平，还是会培养出一种网络慢性担忧症，可能会出现一些在基因测序中发现某种疾病易感性，并因此怀有恐惧心理的人们，还有一些每隔几分钟就查收邮件，监控自身生理指标的人们。

很可能两种情形都会出现，就像现如今那些有癌症或亨廷顿舞蹈症家族史的人会担心自己有朝一日也会身患此病一样。但这并不意味着，我们要把相关信息密不透露，毕竟，绝大多数人都不会通过WebMD自我想象、自我诊断出某种疾病，然后因此执迷不已，正如绝大多数人不会自己去阅读医学教科书或精神病科的《诊断与统计手册》(*Diagnostic and Statistical Manual*)一样。医学工作者，从不认为消费者拥有吸收并利用新知识的能力。我们不能放任勒德论（Luddite argument），也就是假定普通人不能掌握真理的无知论的发展与膨胀。

数字化人体时代所存在的道德困境和矛盾，无疑将出现两极分化趋势。当夫妻在要孩子之前能随时对自身携带的数千种罕见基因变异进行筛查，对优生学和“计划生育”的界定，必将引来一场意见迥异的大讨论。当老年人身上佩戴了一大堆传感器，持续接受护理人员的监控，是否会提高老年人罹患严重抑郁症的风险，而没能达到最初的目的——为老年人提供安全保障，同时保护他们相对的独立能力。

数字化医学，依赖于互联网和宽带连接，而世界上许多地方都缺乏这方面的基本保障，而且不仅仅是在发展中国家。在加州，5位成年人中，就有1位不使用互联网，三分之一的家庭中没有宽带。本书讨论的所有技术和工具，在扁平世界中，都可以将地理界限置之不顾，自由传播，而没有互联网和宽带的现实，则在全球内限制了这种传播的范围和广度。我们可以将数字化医学视为不断继续的人道主义故事。在通信这个基础核心平台上，这个故事与之共同发展，同时又超越了通信的范畴。终有一天，数字化医学将成为疾病

预防与护理的全球标准手段。我们已经有能力将手机转化成为诊断实验室，快速准确地诊断艾滋病和其他传染性疾病，或通过生物传感器和手持成像设备对心脏病或糖尿病等疾病进行高精尖诊断与管理。发展中世界的人们患慢性疾病之后，常常因无法即时通信而耽误治疗，特别是心脏病、糖尿病和癌症等疾病，在这样的情况下，传感器和成像设备的使用就变得越来越迫切。虽然手机更新换代成为智能手机的趋势，会提高全球人口接入互联网的普及程度，但我们还是要毫无保留地付出努力，争取消除数字界限。虽然这个星球上生存的70亿人口中，每一个人从生物学和生理学的角度讲都是独一无二的，但我们每一个人都能从数字化的趋势中获益。

其他问题遵循同样的逻辑线索。个人化医学的准入条件和成本，会不会进一步加剧已经十分严重的医疗不平等现象？个人化医学是否会因为改变了医疗护理的标准，而成为医疗过失诉讼的温床？当医疗人员通过远程设备对患者进行积极监控，医院除了重病患者之外，不再有大批患者出入，如疾风骤雨般涌向医疗人员的海量监控数据，是否会令医生们措手不及？远程监控设备收集到的实时持续生理数据，需要高效、自动、准确地得到处理和回应。否则，这一技术发展就无异于一场公然的失败。还有，数字超声录影需要快速无线传输，人们对互联网的带宽要求也会越来越迫切。在数字化医学的勇敢新世界中，与健康相关的互联网信息传输，是否会与YouTube和Netflix的视频流量以同样的方式进行处理？随着数字化医学时代的来临，上述这些问题和更多我们尚未想到的问题必将涌现出来。根本的变革，本身就是充满争议的，而应用到医学世界中，其争议的激烈程度只能更加严峻。

数字人和熊彼特医学

虽然存在各种顾虑，我还是希望你能从数字化人体的展望中获得启发和灵感。数字化人体，就是以之前不敢想象的精细度，从分子层面对个体进行界定。数字化人体、虚拟人体，或称“镜像”人体，是在医学界掀起大变革的先决条件。无论是对在最小意识状态下生存多年的个体进行唤醒，还是对个人基因组进行测序，以确诊某种威胁到生命的先天疾病，或预防某种用其他方法无法避免的，因癌症或心脏病而引发的夭折，我们现在已经拥有了相关技术能力，而且，这种技术还在以前所未有的极快速度继续发展，最终，我们将有能力进行器官打印，甚至是对思想中的某些部分进行控制。人类对人类自身进行数字化处理，是改变我们生存质量的终极手段。这远比变革本身更为宏大，是熊彼特定义的创造性破坏的精华所在。如今的卫生保健和医学领域中的方方面面，都将受到影响。医生、医院、生命科学产业、政府及其监管部门，都是彻底变革的目标。

对人体进行高清晰度数字化处理，将会塑造出医学的伟大拐点，通过前所未有的DNA测序、智能手机和数字设备、佩戴式和嵌入式无线纳米传感器、互联网、云计算、信息系统和社交网络的超级大融合，来孕育出人类的映象。结合在一起，这数以十亿计的字节、基极和像素，就创造出了四维的人体，形成一幅合成图像，超越我们之前概念中的个人独特性。如果没有这些工具，那么健康医疗的超个体化，以及疾病预防的梦想，都将无法实现。这种新的从个体角度出发的医学发展意识形态，如果得不到个体的充分参与，就无法在不远的将来成为现实。而个体，正是这场大发展中利害关系最大的参与者。未来，一定会见证一场伟大的变革。医学有能力，也必将以个体为单位，实现重振与复兴。

后记

2008年的夏天，我非常幸运地结识了加里·韦斯特（Gary West）和玛丽·韦斯特（Mary West），韦斯特夫妇创立了西部通信（West Communications），他们从零开始，将公司打造成为领跑全美的电信企业之一，提供大范围的电话销售和电话会议服务，并处理大部分911电话的拨打和接入。虽然近十年来他们每年都会到访圣地亚哥，但是当他们于2006年把公司大部分的股权售出后，已成为顶级富豪的他们决定搬离内布拉斯加州奥马哈市的住所，移居圣地亚哥。

经由一位我们共同的朋友，我首次结识了加里，加里成长于爱荷华州，当时他60岁左右，是我见过的至为朴实谦逊的人。他满头银发，棕色眼睛，中等身材但体格健壮，看似一位专业的橄榄球教练，他身上进取毅然的气场，映射出贯穿其跌宕生涯中的严格职业道德。曾经运营一家巨型企业，亲身体验到雇员阶层逐步升级的医疗保险支出，深刻意识到了健康医疗成本的急剧飞涨，使得他在新近获得大量财富后，想要做一点与此有关的贡献。他和玛

丽都是爱狗人士，都是圣地亚哥电光橄榄球队的忠实球迷，还是令人敬佩的人道主义者。玛丽是一位娇小的女士，极具同情心而且心思细密，她拥有一双深褐色的眼眸和一头飘逸的披肩棕发，她坚持每日早起进行锻炼，与加里相似的她，为事业投入无限的精力，勤恳工作，引领公司的成长。2010年，他们在圣地亚哥的市中心区建立了一座大型活动中心，帮助数以百计的穷困长者，派发食物，并组织本地的学生教导他们使用计算机和互联网。韦斯特基金会致力于长者关怀，推广老有所依的理念，但是避免成为疗养机构，也不希望被贴上长期护理服务提供者的标签。

初次会面时，我们就一同探讨健康医疗的话题，商议革命性计划的制订，讨论建设一座新型的医学院，以建立促进基因组学和无线技术交叉融汇的学术部门，并为扶持个体化医学的发展做出从未有过的重大承诺。但是由于机构治理方面的问题，这些创新理念却最终被搁置一边。

正当我们的理念在不断讨论中进一步地孕育时，我与高通公司自2007开始的关系也逐渐步入了高速发展的状态。回到2007年，斯克里普斯转化科学研究院和高通公司联合向国家卫生研究院提交了一份大型的经费资助申请。这份申请的内容是对改变未来医学的创新型研究的号召。那时候，我刚刚来到斯克里普斯工作，虽然知道无线技术是圣地亚哥的龙头工业，但我尚未预见它会和我们在基因组学上的工作出现交汇。

高通公司不仅是圣地亚哥的最大企业，而且还是全球范围内无线芯片制

造工业的领头羊。在其25年的公司历史中，它在当地分化增殖出来的无线技术公司多达600家，而其中有超过100家从事着与健康产品有关的业务。高通健康与医疗分部的主管唐·琼斯（Don Jones），在我与他初次见面时，他就已经在这个新兴商业领域中策骑驰骋了超过五年。

唐是个特别和蔼的同伴，谢顶和无框眼镜使他看起来像是一位大学教授，而他最为知名的角色则是一位全球范围内活跃于移动健康领域的商务人士。他不间断地周游全球各地，同时置身于技术和医学两个世界之中，大力倡导无线技术对于未来的健康医疗领域所能产生的革命性影响。他喜欢使用短语“每个人均置身网中”（Every Body on the Net）来捕捉网络与医学交汇的意义。2007年，在我们向国家卫生研究院提交资金申请之前几个月，唐和我商量，看看能不能把无线医疗的概念写进我们的申请书之中。必须承认，我们当时的想法仍然非常初步和松散，但是尽管这样，我们还是合作完成了一些章节，论述我们将要怎样共同培养医生，使之具备从事无线医疗研究的资格和能力。因为申请书的递交，这些构想最终获得了其他同行专家的重要认可，我们看到了鼓励我们继续前进的绿灯。

新型医学院的构想，尚未成熟但却让人激动的未来无线医疗图景，在这些希望的鞭策下，第一家无线技术与健康研究所的概念和想法应运而生。我找到韦斯特夫妇，向他们讲述这种可能性，他们立即表示出了强烈的兴趣。研究机构可能成为强烈的催化剂，推进无线健康事业的进程——组织临床验

证，处理法规监管问题，应对医疗报销政策，面向未被满足的医疗需求、发展传感器技术和系统解决方案，对抗在医学实践中采纳新技术所会面临的困难和挑战。

韦斯特夫妇决定要发展一个非营利的医学研究机构，从而驱动上述项目计划，最后他们选择在2009年4月于拉斯维加斯举行的国际无线技术会议（International Wireless meeting，CTIA）上宣布这个计划。在全体会议上，看到他们的在场，听到了他们宣告消息，我特别惊喜，而他们则收获到了5000名听众雷鸣般的掌声。韦斯特夫妇为这项慈善投资拨款1亿美元，并于2010年启用一座漂亮的三层建筑，鸟瞰多利松高尔夫球场和辽阔的太平洋，与百码外的我们的基因组学研究所彼此遥望。

对无线医学新领域怀抱难以言喻的兴奋和期待，地处全国无线技术研发和应用枢纽的圣地亚哥地区，以及一家拥有杰出资源、磁石般吸引顶级人才前来奋斗的新创专门机构。曾任职于强生公司并具有25年营运经验的魅力型领导唐·凯西（Don Casey），带着她在制药、医疗仪器、电子健康和消费类产品等诸多方面的深厚积累，成为了上述机构的首席执行官。同样来自强生，再之前任职于盖丹特公司（Guidant）——一家知名医疗仪器企业，作为学术型心脏病学家的约瑟夫·史密斯医生（Dr. Joseph Smith）出任首席医疗与科学官。受训于哈佛医学院和麻省理工大学的约瑟夫是一位才华横溢的医学工程师。由此起步后不久，莫希特·考沙尔医生（Dr. Mohit Kaushal）也前来加盟，

他曾经在美国联邦通信委员会领导mHealth（移动健康）部门，是一位出色的医生。这份明星阵容还包括一个卓越的工程师团队，组员来自学术界和工业界，其中有担任执行副总裁一职的雪莱 · 瓦伦丁（Shelley Valentine），以及来自美敦力公司（Medtronic）的尼科尔 · 博尔曼南德（Nicole Boramanand）。

这支多学科交叉团队，覆盖多个领域的专业知识，如法规科学、医保报销政策、临床试验和经济事务，结合各人的努力，核心项目启动。在正式运营的第一年，该机构研发出一种传感器，用于高风险妊娠的远程监测，收集子宫收缩和胎儿心率的实时数据。2012年，韦斯特夫妇随后又追加了5亿美元的资助，为这个医疗健康新学科提供了强大支持。